Aus der Universitäts-Kinderklinik Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. F. Linneweh

Beeinflussung des klinischen Verlaufes und der Creatinkinase-Aktivität im Serum bei Progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne durch Cortison-Langzeit-Therapie

INAUGURAL DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Adelheid Bertenrath
aus Raeren

Marburg/Lahn 1973

Fotodruck E. Symon · 355 Marburg/Lahn · Friedrichstr. 3

Aus der Universitäts-Kinderklinik Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. F. Linneweh

Beeinflussung des klinischen Verlaufes und der Creatinkinase-Aktivität im Serum bei Progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne durch Cortison-Langzeit-Therapie

INAUGURAL DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von
Adelheid Bertenrath
aus Raeren

Marburg/Lahn 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 18.9.1973
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan: Prof. Dr. Oepen
Referent: Prof. Dr. W. Barthelmai
Correferent: Prof. Dr. H. Solcher

I N H A L T

1	Einleitung
2	Literatur
2.1	Einteilung der Muskeldystrophien
2.2	Progressive Muskeldystrophie vom Typ Duchenne
2.3	Pathologische Befunde und Deutungsversuche bei der DMP
2.3.1	Morphologische Befunde
2.3.2	Enzymaktivitäten
2.3.3	Substratgehalte
2.3.4	Theorien über die Aetiologie
2.4	Therapieversuche
2.5	Eigene Fragestellung
3	Patienten und Methodik
3.1	Patienten
3.2	Muskelbiopsien
3.3	Untersuchungsmaterial
3.4	Reagenzien und Lösungen
3.5	Meßtechnik der CPK-Aktivitätsbestimmung
3.6	Statistische Auswertung
4	Ergebnisse
4.1	Klinische Verläufe
4.2	Muskelbiopsien
4.3	CPK-Werte
4.4	Eigene Therapieversuche
4.4.1	Krankengymnastik
4.4.2	Cortison-Gaben
5	Diskussion
5.1	Beeinflussung der CPK-Aktivität durch Cortison
5.2	Gefahren durch Cortison
5.2.1	Direkt an der Muskulatur

5.2.2 Andere Störungen
5.3 Krankengymnastik
5.4 Vergleich mit anderen Therapieversuchen
6 Zusammenfassung
Krankengymnastik
Fallbeschreibungen

Verzeichnis der Abkürzungen

ADP = Adenosin-di-Phosphat
Ald = Aldolase
AMP = Adenosin-mono-Phosphat
ATP = Adenosin-tri-Phosphat
CP = Creatin-Phosphat
CPK = CK = Creatin-phospho-kinase
Cr = Creatin
DMP = Dystrophia musculorum progressiva
EDTA = Äthylen-diamin-tetraessigsäure
Enol = Enolase
GAP = Glycerinaldehyd-Phosphat
GAPDH = Glycerinaldehyd-Phosphat-Dehydrogenase
G6P = Glucose-6-Phosphat
G6PDH = Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GSH = Glutathion, red.
HK = Hexokinase
ICDH = Iso-Citrat-Dehydrogenase
KG = Körpergewicht
LDH = Lactat-Dehydrogenase
MDH = Malat-Dehydrogenase
NAD = Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADH = reduziertes "
NADP = Nicotinamid-adenin-dinucleotid-Phosphat
NADPH = reduziertes "
PEP = Phosphoenolpyruvat
6PGDH = 6-Phosphogluconsäure-Dehydrogenase
PGI = Phosphoglucose-Isomerase
PK = Pyruvat-Kinase
PQ = Progredienzquotient
SDH = Succinat-Dehydrogenase
TIM = Triose-Isomerase
TRAP = Triäthanolamin-hydrochlorid-Puffer

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0030

1 Einleitung

Für das Vorkommen der progressiven Muskeldystrophie findet sich möglicherweise bereits in der altägyptischen Geschichte ein Hinweis. Auf dem Flachrelief ihres Totentempels ist die Königin von Punt mit stark hypertrophischen unteren Extremitäten und ausgeprägter Lendenlordose dargestellt (Pöch und Becker 1955).

Erst im vorigen Jahrhundert finden sich dann eindeutige Krankheitsbeschreibungen dystrophischer Kinder, u.a. bei Semmola (1834) und Gioja (1838). Bereits 1849 glaubte Duchenne an eine primäre Muskelerkrankung, wobei er sich auf das normale Verhalten des Muskels bei galvanischer Reizung berief. Diese von Duchenne erstmals vertretene These bestätigte sich durch alle weiteren Ergebnisse. 1861 beschrieb er die klinische Symptomatik und teilte den Verlauf des Leidens in drei Phasen ein. 1872 berichtete er in seinem Buch "De l'électrisation..." über 40 Krankheitsfälle, den Vererbungsmodus und von Geschwistererkrankungen.

Die Zugehörigkeit des Schultergürteltyps zu den primären Myopathien erkannten jedoch erst Landouzy und Déjérine 1884 etwa gleichzeitig mit Erb. Erb formulierte den Begriff der "Dystrophia muscularis progressiva" als ein vom Nervensystem unabhängiges Muskelleiden, das sowohl pseudohypertrophische Beckengürtelformen als auch juvenile "atrophische" Schultergürtelformen umfaßt.

Slauck (1928) und Wohlfahrt und Mitarbeiter (1935) erkannten den typischen, unregelmäßig angeordneten Untergang der Muskelfasern bei Dystrophikern im Gegensatz zu der felderförmig auftretenden numerischen Atrophie bei spinal bedingtem Muskelschwund. Trotz einer Vielzahl von Untersuchungen mit biochemischen, histologischen und genetischen Metho-

den ist man noch nicht zur Erkenntnis der Ursache der Muskeldystrophien gekommen. 1965 nimmt Becker bei der dominanten primären Myopathie eher eine gen-bedingte Struktur-Anomalie ohne nachweisbare Stoffwechselstörungen und bei den rezessiven Formen eine "Enzymopathie" an.

2 Literatur

2.1 Einteilung der Muskeldystrophien

Die von Bing (1926) stammende ältere Einteilung beschränkt sich auf die Unterscheidung in eine primär beginnende Beckengürtelform und in eine primär beginnende Schultergürtelform mit je zwei Untergruppen.

Von 1954 bis 1968 hält sich die anglo-amerikanische Literatur an die Klassifikation von Walton und Natrass (1954), die nach der klinischen Symptomatologie erfolgt.

Die Einteilung von Becker (1953) gibt dem Vererbungsmodus den Vorrang, obwohl es dabei schwieriger sein kann, den einzelnen Patienten eindeutig einem Typ zuzuordnen.

1955 finden Becker und Kiener zusätzlich eine gutartig verlaufende, x-chromosomal-rezessive Form.

1958 lautet Beckers Klassifikation (gekürzt):

Typ I: Autosomal dominant vererbte facio-scapulo-humorale oder scapulo-humorale Form. Beide Geschlechter werden gleich häufig befallen. In der Regel gutartiger Verlauf.

Typ II: Autosomal-rezessiv vererbte Beckengürtelform. Männer und Frauen erkranken gleich häufig.

Typ IIIa: Geschlechtsgebundene (x-chromosomal) rezessiv vererbte Form mit bösartigem Verlauf. Aufsteigende Beckengürtelform; befällt nur Knaben.

Typ IIIb: Geschlechtsgebundene (x-chromosomal) rezessive Form mit primärer Erkrankung des Beckengürtels und gutartigem Verlauf. Es erkranken nur männliche Personen (vom Typ II nur durch den Erbgang zu unterscheiden).

Heyck und Laudahn teilen ihr Krankengut 1969 in 4 verschiedene Typen ein:

I. Typ Duchenne
   a) maligne Form
   b) benigne Form

II. Gliedergürteltyp
   a) Beginn Beckengürtel
   b) Beginn Schultergürtel

III. Facio-scapulo-humoraler Typ

IV. Dominant vererbter Beckengürteltyp

Die Autoren berücksichtigen auch die genetische Einteilung. Typ Ia und Ib entsprechen dem Typ IIIa und dem Typ IIIb bei Becker. Schwieriger und unbefriedigender ist die Zuordnung der Gliedergürtelformen. Eine auf- und eine absteigende autosomal-rezessive Form können als ziemlich sicher angenommen werden. Noch unsicherer ist die Unterscheidung bei den facio-scapulo-humoralen Krankheitsbildern. Als Typ IV ist eine Patientengruppe erfaßt, die einen dominanten Erbgang mit ascendierendem Verlauf und Gesichtsmuskelbeteiligung aufweist.

2.2 Progressive Muskeldystrophie vom Typ Duchenne

Die Stadieneinteilung der Duchenne'schen Muskeldystrophie von Thompson und Vignos (modifiziert von Aebi und Mitarbeitern 1961) dient vor allem der objektiven Schilderung des einzelnen Krankheitszustandes (s. Tab. I). Anhand dieses Schemas werden der Verlauf und die Symptomatologie des Leidens sichtbar. Der klinisch sichtbare Krankheitsbeginn erfolgt zumeist in den ersten drei Lebensjahren, obwohl eine angeborene Myopathie angenommen werden muß (Heyck et al 1966). In dem praeklinischen Stadium erscheint der Patient unauffällig, jedoch ist die Serum-Creatin-phosphokinase bereits stark erhöht (Grad 0). Es kann eine verzögerte motorische Entwicklung auffallen; Verspätetes Aufrichten, Sitzen und Gehen, schlechte Koordination bei raschen Bewegungsabläufen (Grad 1). Bei verschieden rascher Progredienz kommt es zur Ausbildung einer starken Lendenlordose, da die RÜckenmuskulatur und die Mm. glutei bereits zur Aufrechterhaltung des statischen Gleichgewichtes zu schwach sind (Grad 2). Weiter zeigen sich ein "Watschelgang", langsames Treppensteigen und schließlich mühsames Gehen in der Ebene (Grad 3 - 7). Ab Grad 8 sitzt der Patient im Rollstuhl. Die nächsten Stufen registrieren die Eigenbeweglichkeit im Sitzen. Grad 11 beschreibt den völlig hilflosen, nahezu unbeweglichen Patienten, der nur noch im Bett liegt.

Tab. I: Stadieneinteilung des motorischen Funktionsverlustes nach Thompson u. Vignos, modifiziert nach Aebi und Mitarbeitern durch Einfügung des praeklinischen Stadiums (Grad 0)

Grad	Klinische Charakterisierung
0	Klinisch gesund, erhöhte Creatinphosphokinase
1	Leichte Muskelschwäche; verzögertes Geh-Alter, Tendenz zum Stolpern und Fallen, kann nicht springen, schlechte Koordination
2	Auffallende Anomalie der Haltung und des Ganges; Gehen und Treppensteigen ohne Hilfe möglich
3	Gehen möglich; Treppensteigen nur mit Hilfe des Geländers
4	Gehen möglich; benötigt zum Ersteigen von 8 Stufen einer Standardtreppe mit Hilfe des Geländers mehr als 25 Sekunden
5	Gehen möglich; Treppensteigen unmöglich
6	Gehen möglich; Treppensteigen und Aufstehen von einem Stuhl unmöglich
7	Gehen nur mit Unterstützung der Arme möglich
8	Im Fahrstuhl; sitzt aufrecht; kann den Fahrstuhl bewegen und im Fahrstuhl oder Bett die Verrichtungen des täglichen Lebens ohne Hilfe ausführen
9	Im Fahrstuhl; sitzt aufrecht; ist unfähig, im Bett oder Fahrstuhl die Verrichtungen des täglichen Lebens ohne Hilfe auszuüben
10	Im Fahrstuhl; sitzt aufrecht; ist unfähig, im Bett oder Fahrstuhl minimale Verrichtungen des täglichen Lebens ohne Hilfe auszuüben
11	Im Bett; kann die Verrichtungen des täglichen Lebens nicht ohne Hilfe ausüben; Sitzen unmöglich

Heyck und Laudahn errechneten 1969 für jeden Patienten ihres Patientenkollektivs einen P r o g r e d i e n z q u o t i e n t e n . Dieser ergibt sich durch Division des Krankheitsstadiums (s. Tab. I) durch die klinisch erfaßbaren Krankheitsjahre. Somit wird eine rasche Progredienz der Erkrankung durch einen h o h e n Q u o t i e n t e n ausgedrückt. Die Autoren berechnen für den malignen Duchenne-Typ einen Quotienten von 1,13. Für die anderen Erkrankungstypen bewegen sich die Werte zwischen 0,34 und 0,48.

Bemerkenswert, jedoch nicht absolut krankheitsspezifisch, ist das Aufrichten aus der Rückenlage. Die Patienten rollen sich dabei erst auf den Bauch, gehen in den Vierfüßlerstand und "krabbeln" an den eigenen Beinen durch Abstützen auf die Knie bzw. auf die Oberschenkel an sich selber empor. Dieses für eine geschwächte Rückenmuskulatur typische Symptom wurde bereits von Duchenne als "grimper le long de luimême" beschrieben und im englischen Schrifttum als "gower's sign" erwähnt (s. Heyck u. Laudahn 1969).

Weitere Symptome sind - wenn sie gemeinsam auftreten - für den Typ Duchenne charakteristisch:

Pseudohypertrophien der Waden (Gnomenwaden), Hohl-Spitzfuß-Bildungen, Gelenkkontrakturen, Osteoporose, Wirbelsäulendeformierungen und EKG-Veränderungen (im Sinne von Erregungsrückbildungsstörungen). Die Lebenserwartung dieser Patienten ist deutlich herabgesetzt. Der Exitus letalis tritt im zweiten oder zu Beginn des dritten Lebensjahrzehnts ein. Heyck und Laudahn berichten 1969 jedoch von zwei Fällen, die 27 und 30 Jahre alt wurden. Es wird dabei die mögliche Zuordnung zum x-chromosomal rezessiven benignen Typ (Becker und Kiener) diskutiert.

Die häufigste Todesursache ist der interkurrente Infekt mit Herzversagen. In einigen Fällen kommt es zu einer extremen Skoliose der Wirbelsäule und dadurch zu herabgesetzter pulmonaler Leistung, die bei einem Infekt rasch zu schwerer Acidose führen kann.

2.3 Pathologische Befunde und Deutungsversuche bei der DMP

2.3.1 Morphologische Befunde

Dystrophisches Muskelgewebe ist blaß; es zeigt im initialen Stadium wenig histologische Veränderungen. Möglicherweise ist diese Blässe auf einen frühen Myoglobinverlust zurückzuführen (Perkoff 1964). In späteren Stadien findet sich statt der Muskulatur eingewachsenes Fettgewebe, welches Muskelform und -fiederung imitieren kann. Es erfolgt eine zunehmende Einlagerung von Bindegewebe und Fett sowohl im Interstitium als auch in der Muskelfascie.

Bereits Duchenne beschreibt 1868 starke Muskelfaserkaliberschwankungen im histologischen Querschnitt. Während normale Fasern Kaliberdurchmesser von höchstens 80 µ zeigen, haben dystrophische Fasern Kaliberschwankungen zwischen 50 und 250 µ. Slauck (1928) und Wohlfahrt (1935) erkannten die regellose Anordnung als ein Hauptkriterium zur Unterscheidung gegenüber neural bedingter felderförmiger Faseratrophien. Weiterhin waren schon Duchenne und Erb initiale Faserhypertrophien, Aufsplitterung und Vacuolisierung der Fasern bekannt. Typische Kernvermehrung, Binnenständigkeit der Kerne und lange Kernreihen wurden auch von Landouzy und Déjérine 1884 beschrieben. Die Muskelzellen verlieren ihren engen Kontakt, die endomysialen Zwischenräume sind verbreitert. Degenerative Faserveränderungen sind häufig.

Homogene, körnige und schollige Strukturen, Vacuolen und Verlust der Querstreifung werden sichtbar. Die Myofibrillen lichten sich, verlieren ihre Kontinuität, quellen auf, blassen ab und verlaufen nicht mehr gestreckt, sondern wellenförmig (Mumenthaler 1965). Heyck und Laudahn sehen häufige Faserteilungen, vermissen jedoch echtes Regenerationsvermögen. Mumenthaler (1965) und Milhorat (1965) beschreiben selten vorhandene regenerierende Fasern. Diese sind dünn, basophil anfärbbar, lassen die Querstreifung vermissen und haben große, blasige Kerne mit mehreren großen Nucleolen.

1957 zeigten Geiger und Garvin an in-vitro-Zellkulturen menschlicher dystropher Muskulatur die Fähigkeit zu abortivem Wachstum bis zu 1 - 3 cm Länge; es bildet sich eine Querstreifung und nach massenhafter Kernvermehrung erliegen sie raschem Zellzerfall.

Elektronenmikroskopisch besteht die Zellmembran aus einer basalen und einer plasmatischen Membran. Milhorat (1965) beschrieb in keinem Stadium der DMP einen Verlust der Basalmembran. Im Stadium der hyalinen Degeneration ist die plasmatische Membran stark verändert bis destruiert. Diese Veränderung der Zellmembran tritt erst auf, wenn auch andere Zellveränderungen vorhanden sind.

2.3.2 Enzymaktivitäten

Muskelenzyme:

Bisher wurden Enzyme der Glykolyse, des Citratcyclus, der Atmungskette und des Stoffwechsels der energiereichen Phosphate im Muskel gemessen. Die Enzyme der Glykolyse zeigen im dystrophen Muskel eine starke Aktivitätsabnahme, vorzugsweise die Phosphorylase und Aldolase, während die Enzyme der Endoxidation normale oder nur mäßig verminderte

Aktivität haben (Schapira et al 1955, Dreyfus et al 1956). Im Verlauf der Erkrankung wurden folgende Aktivitätsveränderungen festgestellt:

1. eine Enzymgruppe mit kontinuierlich abnehmender Aktivität:
   ALD, GDH, ENOL, GAPDH, CPK
2. eine Enzymgruppe mit anfänglicher Aktivitätssteigerung und späterem Abfall:
   PGI, LDH, MDH, ICDH, TIM, HK
3. eine Enzymgruppe mit kontinuierlicher Aktivitätssteigerung:
   6-PGDH, G-6-PDH

Die gezeigten Aktivitätsverminderungen werden auch bei neurogenen Atrophien gefunden (Schapira et al 1955, Dreyfus et al 1956, Ronzoni et al 1958, Tada et al 1963, Vignos et al 1963).

Die anfänglich gesteigerte Aktivität von PGI, TIM und HK deutet Heyck 1963 in der Weise, daß einerseits eine starke Bindung dieser Enzyme an Zellstrukturen vorliege, zum anderen zeigen sie ein höheres Molekulargewicht, so daß sie bei Zellmembran-Permeabilitäts-Änderungen erst später "diffundieren" als Enzyme mit geringerem Molekulargewicht, zu denen teilweise die Enzyme der ersten Gruppe gehören.

G-6-PDH und 6-PGDH sind im Fett- und Bindegewebe in 60 bis 100-fach höherer Aktivität vorhanden als in Muskelgewebe (Heyck et al 1963).

Serumenzyme:
Ebashi und Mitarbeiter fanden 1[illegible] eine Erhöhung der CPK im Serum bei Muskeldystrophie-Patienten. Besonders hohe Aktivitäten der CPK und der ALD zeigen die Patienten vom Typ Duchenne, bei denen ebenfalls die Transaminasen erhöht sind.

Zu Beginn der Krankheit bzw. im praeklinischen Stadium findet man im Serum die höchsten Enzymaktivitäten, die im weiteren Verlauf allmählich abfallen (Aebi et al 1961, Dreyfus 1962, Swaiman et al 1963, Heyck et al 1966).

Während Bajusz 1962 mit histochemischen Methoden eine Zunahme des Muskelglykogens feststellte, wurde von mehreren Autoren Glykogen im Muskel vermindert gefunden (22, 45, 97). Ebenso wurden auch Normalwerte gemessen (60, 95).

Auch über andere Metabolite der Glykolyse bestehen keine übereinstimmenden Ergebnisse.

Fink beobachtete 1961 einen erniedrigten Glucose-6-Phosphat-Gehalt, Hess 1965 normale Werte.
Pyruvat wurde nicht signifikant erhöht gefunden (Niebroj-Dobosz 1965).

Lactat wurde von Debré (1936) und Collazo (1936) nicht verändert gesehen, Hess fand dagegen 1965 in 4 Fällen erhöhte Werte.

Citrat, das bisher einzige gemessene Substrat des Citratcyclus, zeigte bei Niebroj-Dobosz (1965) erhöhte Werte.

ATP und CP wurden fast immer vermindert gefunden (19, 22, 25, 74, 77, 95, 97).

Die Verminderung dieser Hauptenergieträger der Muskulatur kann jedoch nicht nur als spezifisches Kriterium der DMP angesehen werden, sondern findet sich noch, wenn auch nicht so ausgeprägt, bei anderen Muskelerkrankungen.

2.3.4 Theorien über die Aetiologie

Über die Ursache bzw. die Pathogenese der DMP existieren zur Zeit mehrere Theorien:

I. Da bei primären Myopathien allgemeine Stoffwechselveränderungen gefunden werden, wird immer wieder eine extramuskuläre Genese diskutiert (Richterich 1965). Experimentelle Versuche haben gezeigt, daß gesunde Muskelzellen, die im Serum dystropher Menschen inkubiert wurden, einen stärkeren Enzymefflux bzw. eine Hemmung der Glucoseutilisation aufwiesen als Muskelzellen, die in gesundem Serum inkubiert waren (Sugita et al 1963, Pirelli 1964). Dabei wird an einen "myotoxischen Serumfaktor" gedacht, der möglicherweise in der Leber produziert wird.

II. Bourne und Golarz (1963) denken an eine Stoffwechselstörung im endomysialen Bindegewebe. Sie postulieren einen genetisch bedingten Defekt im Uridinnucleotidcyclus, der eine Störung der Mucopolysaccharid-Synthese zur Folge habe. Da somit ein wichtiger Bestandteil des Bindegewebes gestört sei, versage der physiologische Transportmechanismus zwischen Blutkapillaren und Muskelfasern. Gestützt wird diese Hypothese durch die fehlende Metachromasie der sauren Mucopolysaccharide im dystrophen Muskelgewebe.

III. Die menschliche Skelettmuskulatur besteht aus roten und weißen Muskelfasern, die sich durch morphologische und biochemische Merkmale erheblich unterscheiden (Heyck und Laudahn 1969). Die biochemischen Unterschiede sind von der Art der Innervierung abhängig. Versuche mit kreuzinnervierten Fasern lassen erkennen, daß die Enzymmuster der Muskelzellen sich entsprechend ihrer

Innervation ändern. Diskutiert wird eine primäre Erkrankung der weißen Fasern (Dubowitz et al 1967). Somit wäre auch eine Störung neuraler Regelmechanismen denkbar und die neurogene Genese der Muskeldystrophie erneut zu diskutieren.

IV. Zellmembrandefekt und Permeabilitätsstörung werden wegen des hohen Enzymeffluxes aus der Muskelzelle - besonders beim Duchenne-Typ - als mögliche Ursache des Leidens angenommen (Schapira et al 1963). Es könnte sich um einen genetisch bedingten Defekt im Aufbau der Zellmembran handeln, wobei eine Störung der Nucleotid-Sequenz der Membranproteine vorläge. Zum anderen wird von Hughes (1966) eine falsche Phospholipidzusammensetzung der Membranareale vermutet. Morphologisch erfaßbare Membranschädigungen treten jedoch erst im fortgeschrittenen Stadium auf (s. S.9). Der Enzymaustritt aus der dystrophischen Zelle findet schon im praeklinischen Stadium statt, so daß ein Membrandefekt als primäre Ursache der DMP angezweifelt wird (Heyck und LÜders 1966).

V. Bisher konnte für eine Enzymopathie kein Anhalt gefunden werden. Die bisherigen Muskelenzymbefunde zeigen keine so charakteristischen Aktivitätsverminderungen, daß daraus ein genetisch determinierter Defekt abgeleitet werden könnte. Ebenfalls fand sich bisher kein Hinweis für eine frühzeitige Limitierung wichtiger Stoffwechselwege, die die nachfolgenden morphologischen Schäden verursachen könnten. Die bisher gefundenen Aktivitätsänderungen können nur als unspezifische Folgeerscheinungen des dystrophischen Prozesses gesehen werden (Heyck und Laudahn 1969).

VI. Es wird auch eine "Molekül-Erkrankung" bei der DMP diskutiert, wobei eine pathologische Änderung der Primärstruktur eines bestimmten Proteins vorliegen soll. Das blasse Aussehen der dystrophischen Muskulatur ließ an eine solche Strukturabnormität des Myoglobins denken. Diese Vermutung hat sich nicht bestätigt, da auch bei Gesunden mehrere Myoglobin-Spezies vorkommen (Richterich 1965). Auch die Entdeckung von Hooton und Mitarbeitern (1966) einer Strukturanomalie der CPK führte nicht zu dem Ergebnis eines molekularen Primärdefektes der DMP.

2.4 Therapieversuche

Bis jetzt ließ sich der Verlauf der DMP therapeutisch nicht beeinflussen. 1954 stellte Milhorat eine Übersicht der bisherigen Therapieversuche zusammen. Bei kritischer Überprüfung ergaben sich die meisten als wirkungslos oder fraglich wirksam. Verabreichungen von ACTH und Wachstumshormonen erwiesen sich als unwirksam. Die Wirkung von Corticosteroiden wurde von Hagström und Mitarbeitern 1961, Dreyfus und Schapira 1962 und von Coirault und Herschberg 1965 negativ beurteilt. Das Leiden verschlechterte sich in vielen Fällen und es kam unter dieser Therapie zu einer Steigerung der Creatinurie.

Barthelmai berichtete jedoch 1965 über eine Senkung der CPK-Aktivität im Serum auf 10 - 20% der Ausgangswerte, wobei eine direkte Enzymhemmung ausgeschlossen werden konnte. Myopathien infolge von Steroid-Langzeitbehandlungen wurden mehrfach beschrieben (2, 13, 23, 34, 55, 76).

1963 gab Dowbon gute Erfolge mit Gaben von anabolen Steroiden in Kombination mit Digitoxin an. Heyck et al (1965 und 1966) und Fowler et al (1965) konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen bzw. beschrieben eine Verschlechterung des Leidens.

Die von Blietz 1965 durchgeführten Glucose-Insulin-Infusionen konnten bisher keine überzeugend dokumentierten Verbesserungen erbringen.

Die parenterale Zufuhr von ATP zeigte bescheidene Erfolge (Beckmann und v. Osten 1966, Tilscher 1967). Auch Nucleosid-Nucleotid-Mischpräparate brachten keine wesentliche Besserung des Verlaufs (Guest 1965).

Versuche mit Vitamin-E-Gaben waren nicht überzeugend (Körner 1965).

Neuere Therapieversuche werden mit einer dem Vitamin E verwandten Gruppe von Substanzen, dem Coenzym Q, gemacht. Gaben von Hexahydrochinon Q_4 bei dystrophen Mäusen erzielten eine Besserung in der Bewegung (Farley et al 1966). Milhorat et al erreichten 1967 durch orale Gaben bei Dystrophikern negative Ergebnisse. An dystrophischen Mäusen konnte gezeigt werden, daß ein vorhandener Mangel an Coenzym Q_9 durch Gaben von Hexahydrochinon Q_4 und Coenzym Q_7 korrigiert bzw. die Leistungsfähigkeit und Überlebenszeit der Tiere gesteigert werden konnte (Littarru et al und Scholler et al 1970). Farley nimmt 1967 einen enzymatischen Block in der komplizierten Biosynthese des Coenzym Q als den langgesuchten genetisch determinierten Stoffwechseldefekt an.

Die Zufuhr von Vitamin B_{15} (Pangamsäure) bei Ratten soll einen Creatinanstieg im Skelettmuskel um 62 % und im Herzmuskel um 350 % erzielt haben (Beard 1956).

Gaben von Vasodilatatoren und Psychopharmaka wurden ohne sichtlichen Erfolg versucht (Coirault et al 1965).

Die Erfolge der gezielten Bewegungstherapie werden von allen Autoren anerkannt.

2.5 Eigene Fragestellung

Bei der DMP vom Typ Duchenne finden wir als charakteristische biochemische Veränderung eine exzessive Aktivitätserhöhung der CPK im Serum. Dieses Enzym kommt hauptsächlich in der Muskelzelle vor, so daß eine Erhöhung im Serum auf eine erhöhte Muskelzellwand-Permeabilität schließen läßt.

Ein vergleichbares Phänomen sehen wir bei glomerulären Erkrankungen der Niere. Hier findet aufgrund von Membranschädigung eine Proteindiathese in den Urin statt (Hegglin 1969).

Beim nephrotischen Syndrom ist bekannt, daß der Eiweißverlust durch Cortison-Gaben ganz wesentlich reduziert werden kann. Die Cortisontherapie hat sich dabei in intermittierender oder alternierender Form über viele Jahre fortführen lassen, ohne zu schwerwiegenden Komplikationen zu führen (Sarre und Kluthe 1968).

In der vorliegenden Arbeit gingen wir von der Annahme aus, daß es bei der DMP zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Muskelzellmembran kommt. Es wurde der Versuch unternommen, durch Cortison-Gaben den Efflux der CPK aus der Muskelzelle zu vermindern. Es müßte dann die CPK-Aktivität im Serum absinken, nachdem ein direkter Einfluß des Cortisons auf die CPK in Vorversuchen (Barthelmai 1965) ausgeschlossen wurde (s. Tab. II). Dabei wurde Cortison dem Serum von DMP-Patienten in ca. 100-facher Konzentration gegenüber den erreichbaren therapeutischen Blutspiegeln zugesetzt und nach 30 Minuten und 24 Stunden die CPK-Aktivität im Serum bestimmt. Es fand sich kein Unterschied gegenüber den Kontrollwerten.

In den letzten 10 Jahren wurden an insgesamt 20 Patienten der Universitäts-Kinderklinik Marburg, die an der Duchenne'schen Form der DMP

erkrankt waren, neben einer intensiven krankengymnastischen Therapie auch Cortison-Gaben verabreicht und der Verlauf der CPK-Aktivität im Serum verfolgt. Anhand von Muskelfunktionsprüfungen wurde die Kraft der Muskulatur vor und während der Behandlung gemessen.

Tab. II: CPK-Werte im Serum

Zeit	ohne Cortison	mit Cortison
n. 30 Min.	10,8 mU/ml	10,3 mU/ml
	122,5 mU/ml	124,3 mU/ml
n = 3	497,8 mU/ml	493,6 mU/ml
n. 24 Std.	6,3 mU/ml	6,1 mU/ml
	125,1 mU/ml	123,7 mU/ml
n = 3	494,9 mU/ml	496,3 mU/ml

Cortisonkonzentration ca. 100-fach gegenüber therapeutischen Blutspiegeln erhöht

Weiterhin sollten, wie auch von Mertens 1966 gefordert wurde, langfristige Verlaufsbeobachtungen über mehrere Jahre an einer behandelten und einer unbehandelten Patientengruppe durchgeführt werden. Dabei sollte festgestellt werden, ob der degenerative Muskelprozeß bei der behandelten Gruppe signifikant anders verläuft als bei der unbehandelten.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Wir untersuchten Patienten mit progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne. Die Diagnose wurde klinisch, laborchemisch, zum Teil genetisch (WUllner 1969), zum Teil muskelbioptisch gesichert.

Aus einem Kollektiv von 25 Knaben stellten sich 4 nur einmal vor, 1 Patient wird erst seit einem Jahr von uns betreut.

Die verbleibenden 20 Patienten wurden seit mindestens 2 bis maximal 11 Jahren beobachtet. Davon wurden 10 regelmäßig mit Cortison-Gaben und Krankengymnastik behandelt. Die anderen 10 Patienten wurden auf Wunsch der Eltern entweder gar nicht oder durch mangelndes Verständnis der Angehörigen unzuverlässig mit Medikamenten und Gymnastik versorgt.

In Tab. III ist jeder Patient durch eine römische Ziffer erfaßt. Mehrere Personen einer Familie bekommen zusätzlich arabische Ziffern.

Tab. III: Lebensalter und Stadien der Patienten zu Beginn und Ende der Beobachtung

	Beginn der Beobachtung		Ende der Beobachtung	
Patient n = 20	Lebensalter in Jahren	Stadium	Lebensalter in Jahren	Stadium
I	6	3	12	10
II,1	7	4	13 1/2	10
II,2	1 1/4	0	7 3/4	4
III	13	9	15	11
IV	5 1/2	3	11 1/2	4
V	7 3/4	4	15 1/4	10
VI	9 1/4	8	13 1/4	9
VII	11 1/2	5	19 1/2	11
VIII	5	4	9	4
IX	3 1/2	3	14 1/2	11
X	5 3/4	3	12	5
XI,1	17 3/4	9	21	10
XI,2	14 1/2	8	23	9
XI,3	12	4	20 1/2	7
XI,4	12	5	20 1/2	8
XII	4	2	13 1/4	3
XIII	9	4	14 1/2	8
XIV	9	5	13	9
XV	9	4	12 1/2	5
XVI	3 3/4	3	9 3/4	10

3.2 Muskelbiopsien

Bei 10 Patienten, die in unserer Verlaufskontrolle standen, wurde eine, bei 3 Patienten wurden zwei Muskelbiopsien entnommen und histologisch untersucht. Bei 3 Patienten wurde die Muskelbiopsie unter Jodoform-Lachgas-Narkose, bei weiteren 8 in Halothan-Narkose und bei 2 Knaben in Lokalanästhesie durchgeführt, wobei 1 %ige Hostacain-Lösung in die Cutis und Subcutis infiltriert wurde. Das Biopsiematerial wurde jeweils den funktionstüchtigsten Muskeln des Beckens bzw. der Beine entnommen und sowohl histologische Präparate angefertigt als auch Metabolite der Glykolyse, des Citratcyclus, der energiereichen Phosphate und einige Enzyme untersucht (Stengel-Rutkowski 1969).

3.3 Untersuchungsmaterial

In den vorliegenden Untersuchungen haben wir bei 20 Patienten, die an DMP vom Typ Duchenne erkrankt waren, während 2 bis 11 Jahren die CPK-Aktivitäten im Serum bestimmt. Die Blutentnahmen erfolgten entweder morgens nüchtern im Bett oder nach mindestens 30-minütigem, ruhigem Sitzen. Die Aufarbeitung des Blutes geschah durch Zentrifugation bei + 4°C mit 300 xg (entspricht ca. 2000 Umdrehungen/min bei normalen Kühlzentrifugen); anschließend CPK-Bestimmungen.

3.4 Reagenzien und Lösungen

Von der Firma E. Merck AG, 61 Darmstadt, wurden die Reagenzien $MgSO_4$, EDTA und Creatin bezogen; die übrigen Reagenzien lieferte die Firma Boehringer, 68 Mannheim. Die Lösungen wurden vor jeder Untersuchungs-

reihe frisch zubereitet:

$MgSO_4$	0,5 m	=	123,25 mg/l ml	aq.bid.
ATP	0,15 m	=	91 mg/ml	TRAP pH 8,5
PEP	0,1 m	=	46,5 mg/l ml	aq.bid.
NADH	0,03 m	=	25 mg/l ml	TRAP pH 8,5
Creatin	0,1 m	=	13,11 mg/l ml	aq.bid.
GSH	0,2 m	=	61,4 mg/l ml	aq.bid.
TRAP	0,1 m	=	9,283 g	TRAP + 1,86 g EDTA/500 ml
EDTA	0,01 m		aq.bid. mit NaOH auf pH 7,6 eingestellt	

3.5 Meßtechnik der CPK-Aktivitätsbestimmung

Der enzymatisch-optische Test nach Otto Warburg beruht auf der Methode von Tanzer und Gilvarg, bei der das entstehende ADP weiter umgesetzt wird:

Meßreaktion:

$$\text{Creatin} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{CPK}} \text{Creatin-(P)} + \text{ADP}$$

Hilfsreaktion:

$$\text{ADP} + \text{PEP} \xrightarrow{\text{PK}} \text{Pyruvat} + \text{ATP}$$

Indicatorreaktion:

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Laktat} + \text{NAD}$$

Die CPK katalysiert die Umwandlung von Creatin zu Creatinphosphat (28). Das dabei entstehende ADP wird durch PEP und PK zu ATP regeneriert. Das verbleibende Pyruvat wird durch LDH in Laktat überführt. Die Oxidation von NADH zu NAD wird photometrisch bei 366 µ gemessen (70). Pro Mol Creatin wird 1 Mol NADH oxidiert. Wir übernahmen die modifizierte Methode von Rotthauwe, jedoch bei +25°C und 35 mM Creatin (Rotthauwe et al 1961). Unter Zusatz von GSH kommt es zu einer Reaktivierung der Thiolgruppen der CPK, so daß die Aktivität noch 7 Tage nach Entnahme des Serums voll reproduzierbar ist (Rotthauwe et al 1963 und 1967).

Zusammenstellung der Teste*:

d = 1,0 cm, 366 µ +25°C

Hauptwert:

TRAP	50	mM		1.000 ml
EDTA pH 7,6	5	mM		
$MgSO_4$	8	mM		0,030 ml
ATP	3	mM		0,040 ml
PEP	2	mM		0,040 ml
NADH	0,45	mM		0,030 ml
Creatin	35	mM		0,700 ml
GSH	10	mM		0,100 ml
Aqua bidest			ad	2,000 ml
PK	1,3 I.U.			
LDH	1,8 I.U.			

Der L e e r w e r t hat die gleiche Zusammensetzung wie der Hauptwert, nur an Stelle von Creatin wird Aqua bidest eingesetzt.

---

*) Es wurde das Photometer Eppendorf Typ PR 10 U/00, Eppendorf-Gerätebau, 2 Hamburg, Postfach, benutzt.

Nach der Vorbereitung der Teste wird etwa 5 Minuten der Ablauf der Nebenreaktionen abgewartet. Es werden jeweils ein Hauptwert und ein Leerwert fortlaufend im Wechsel registriert (s. Abb.1). Die Differenz zwischen Extinktionsabnahme des Hauptwertes (E_1) und der des Leerwertes (E_2) entspricht der CPK-Aktivität.

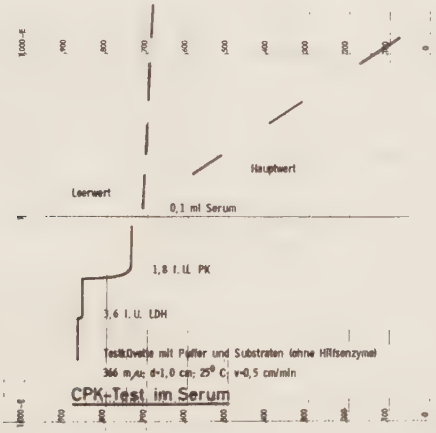


Abb. 1:

Das heißt: Nach Ablauf der Hilfsreaktion und Indikatorreaktion läuft die CPK-Reaktion als Zeitfunktion des umgesetzten NADH ab.

Die Enzymaktivität wird in Internationalen Enzym-Einheiten angegeben (1 I.U. = 1 Mol Substratumsatz/min/25°C). Ein Doppelwert wurde mit der Hälfte des Serums, also mit 0,1 ml, durchgeführt. Aus praktischen Gründen geben wir unsere Ergebnisse in m.U./ml Serum an.

3.6 Statistische Auswertung

Nach Berechnung des Mittelwertes M einer Meß-Serie wird zunächst die mittlere Abweichung des Einzelwertes bestimmt:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum \Delta x^2}{n-1}} \qquad \text{oder}$$

$$\sigma^2 = \frac{\sum \Delta x^2}{n-1}$$

Die mittlere Abweichung des Mittelwertes ist dann:

$$\sigma_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \qquad \text{oder} \qquad \sigma_M^2 = \frac{\sigma^2}{n}$$

(n = Anzahl der Versuchspersonen)

Zur Bestimmung der Signifikanz wird die Zahl der Freiheitsgrade m ermittelt:

$$m = n_1 + n_2 \overset{+}{-} 2$$

(n_1 und n_2 ist die Anzahl der Messungen, die dem Mittelwert M_1 bzw. M_2 zugrundeliegen)

Mit Hilfe der Werte t und m läßt sich die Probalitas p ermitteln:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}} = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_1^2}{n_2}}}$$

Durch allgemeine Übereinkunft (Sachs 1968) ist festgelegt, daß die Differenz zweier Mittelwerte dann als signifikant gilt, wenn $p \leq 0{,}05$ ist.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Verläufe

Progredienz:

Die Stadieneinteilung von Thompson und Vignos, modifiziert nach Aebi, dient zur möglichst objektiven Schilderung des körperlichen Zustandes der Patienten während der Verlaufsbeobachtung. Tab. III führt alle Patienten auf; dabei sind Lebensalter und Funktionsstadium bei der ersten Vorstellung und Alter und Stadium bei der letzten Vorstellung angegeben. Diese Tabelle ist in den Abb. 2 und 3 graphisch ausgewertet. Auf der Abszisse ist das Alter, auf der Ordinate das Stadium aufgetragen. Für jeden Patienten ergeben sich zwei Punkte, die miteinander verbunden werden. Die Steigung dieser Geraden ist ein Maß für den Progredienzquotienten. Diesen erhalten wir, indem wir die Anzahl der während der Beobachtungszeit durchlaufenen Stadien durch die Beobachtungsjahre dividieren. (Diese Definition bietet gegenüber der von Heyck und Laudahn den Vorteil, daß der ungenaue Faktor der "Krankheitsjahre" als mögliche Fehlerquelle wegfällt, da der Untersucher nicht auf anamnestische Angaben angewiesen ist.)

Die Patienten bilden zwei Gruppen (s. Tab. IV):

Gruppe 1 erfaßt diejenigen Patienten, die während eines ca. 3-monatigen Kliniksaufenthaltes und anschließend ambulant regelmäßig Cortison-Gaben erhielten und krankengymnastisch betreut wurden. In

Gruppe 2 finden sich die Patienten, die nur kurze Zeit oder unzuverlässig Medikamente und Krankengymnastik erhielten.

Tab. IV: Regelmäßig behandelte Patienten (Gruppe 1) und unregelmäßig behandelte Patienten (Gruppe 2)

Pat.Nr. (n = 40)	Lebensalter Beginn	Ende	Stadium Beginn	Ende	Differenz	Quotient
IV	5 1/2	11 1/2	3	4	1	0,17
VI	9 1/4	13 1/4	8	9	1	0,25
VIII	5	9	3	4	1	0,25
X	5 3/4	12	3	5	2	0,31
XI,1	17 3/4	21	9	10	1	0,30
XI,2	14 1/2	23	8	9	1	0,12
XI,3	12	20 1/2	4	7	3	0,35
XI,4	12	20 1/2	5	8	3	0,35
XII	4	13 1/4	2	3	1	0,11
XV	9	12 1/2	4	5	1	0,22
Gruppe 1						$M_1 = 0,24$ $\sigma_{M_1} \pm 0,09$
(n = 40)						
I	6	12	3	10	7	1,17
II,1	7	13 1/2	4	10	6	0,92
II,2	1 1/4	7 3/4	0	4	4	0,62
III	13	15	9	11	2	1,00
V	7 3/4	15 1/4	4	10	6	0,80
VII	11 1/2	19 1/2	5	11	6	0,75
IX	3 1/2	14 1/2	3	11	8	0,73
XIII	9	14 1/2	4	10	6	1,10
XIV	9	13	5	9	4	1,00
XVI	3 3/4	9 3/4	3	10	7	1,17
Gruppe 2						$M_2 = 0,93$ $\sigma_{M_2} \pm 0,19$

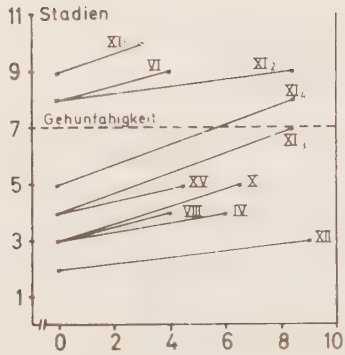


Abb 2 Beobachtungszeit in Jahren
Gruppe 1 (n=10) regelmäßig behandelt

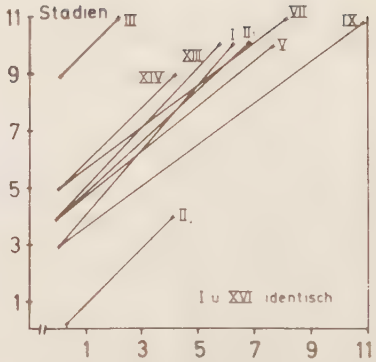


Abb 3 Beobachtungszeit in Jahren
Gruppe 2 (n=10) unregelmäßig behandelt

Bild 2 zeigt die Verläufe der Gruppe 1, Bild 3 die Verläufe der Gruppe 2. Der flache Anstieg der Geraden der Gruppe 1 zeigt einen d e u t l i c h g e r i n g e r e n m i t t l e r e n P r o g r e d i e n z q u o t i e n t e n an als bei der zweiten Gruppe, bei der die Geraden steiler verlaufen. Die beiden Patientengruppen unterscheiden sich s i g n i f i k a n t in ihrem mittleren Progredienzquotienten (s. Tabelle IV).

Der mittlere PQ der Gruppe 1 beträgt $M_1 = 0,24$
mit einer mittleren Standardabweichung von $M_1 \pm 0,09$
und der mittlere PQ der Gruppe 2 beträgt $M_2 = 0,93$
mit einer mittleren Standardabweichung von $M_2 \pm 0,19$

Funktionsminderung:

Die Funktionsminderung eines jeden Patienten während der Beobachtungszeit wird in Bild 4 demonstriert. Wir benutzen ein Darstellungsschema von Beckmann und v. Osten, wobei die Stadieneinteilung von Thompson und Vignos wieder als Maß für die Funktionsminderung dient. Die Patienten sind nach Gruppen getrennt; links findet sich die regelmäßig be-

handelte Gruppe 1 und rechts die unregelmäßig behandelte Gruppe 2. Das linke Kästchen eines jeden Patienten zeigt seinen F u n k t i o n s z u s t a n d bei der E r s t v o r s t e l l u n g, das rechte ausgefüllte Kästchen den z u l e t z t erhobenen B e f u n d. Zwischen Stadium 7 und 8 haben wir eine Markierung eingezeichnet, die den Übergang zur Gehunfähigkeit hervorheben soll.

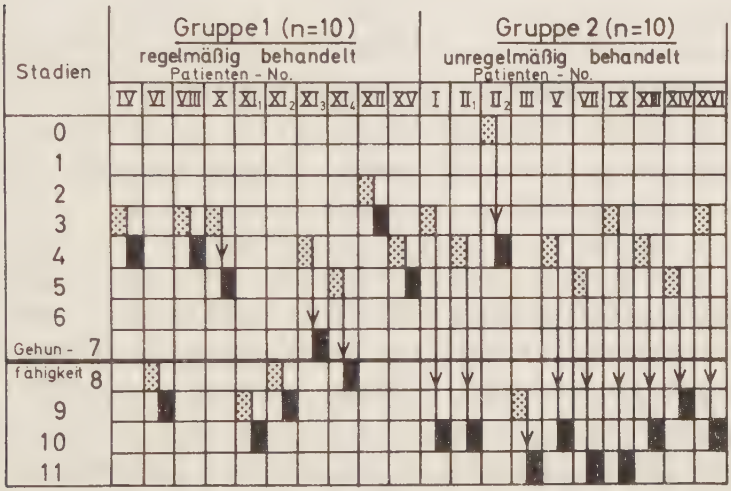


Abb 4 Funktionsminderungen im Beobachtungszeitraum (nach Beckmann u.v. Osten)
⊠=Beginn ■=Ende der Beobachtung.

In der Gruppe 1 wurden uns drei Patienten (VI, XI,1, XI,2) bereits im Rollstuhl vorgestellt. Sie verschlechterten sich während der Beobachtungszeit jeweils um ein Stadium. Ein weiterer Patient (XI,4) wurde nach 2 Jahren regelmäßiger Behandlung gehunfähig, er ist jetzt seit 5 Jahren im Stadium 8. Die übrigen sechs Jungen blieben in geh-

fähigem Zustand. Auch der Zwillingsbruder von XI,4, Patient XI,3, ist mit 20 1/2 Jahren noch gehfähig (Stadium 7).

In der Gruppe 2 wurde nur ein Patient (III) im Rollstuhl vorgestellt. Zwei Jahre später verstarb er im Stadium 11. Acht weitere Patienten wurden während der Verlaufsbeobachtung gehunfähig (I, II,1, V, VII, IX, XIII, XIV, XVI). Zwei Jungen (VII und XIV) wurden innerhalb eines halben Jahres unter intensiver Cortison- und krankengymnastischer Behandlung gehunfähig. Die weitere Behandlung wurde von den Eltern abgelehnt. Patient VII ist mit 19 Jahren in Stadium 11 und Patient XIV mit 13 Jahren in Stadium 9. Patient II,2 ist der einzige Patient, der uns im Stadium 0 vorgestellt wurde, und der in der Gruppe 2 während der Beobachtungszeit gehfähig blieb. Der Patient ist bei der letzten Vorstellung fast 8 Jahre alt und im Stadium 4.

Zusammenfassend soll noch einmal bezüglich der Gehfähigkeit hervorgehoben werden, daß in Gruppe 1 drei Patienten im Rollstuhl vorgestellt wurden und ein Patient im Verlauf gehunfähig wurde. In der anderen Gruppe war nur ein Patient bei der Erstvorstellung gehunfähig, im Verlauf wurden acht weitere Patienten ebenfalls gehunfähig.

4.2 Muskelbiopsien

Bei drei Knaben haben wir zweimal eine Muskelbiopsie* durchgeführt (IX, XI,3, XI,4) (s.S.20). Die Materialentnahme erfolgte an dem von uns zuvor bestimmten funktionstüchtigsten Muskel (s.S. 37). Die davon hergestellten histologischen Präparate erhalten für jeden Patienten die Bezeichnung a (erste Biopsie) und b (zweite Biopsie).

*) Herrn Prof. Dr. med. H. Solcher, Nervenklinik Marburg, danken wir für die Beurteilung der histologischen Präparate.

In den Präparaten finden sich folgende Charakteristika:

Pat. IX: a) Weitgehender Ersatz des Muskelgewebes durch Bindegewebe. Im Querschnitt finden sich deutliche Kaliberschwankungen der Muskelfasern, auf den Längsschnitten Verlust von Querstreifung. Kein Anhalt für frischen Zellzerfall.

b) Der Bindegewebsanteil beträgt etwa ein Drittel, kein Anhalt für frischen Zellzerfall.

Pat. XI,3: a) Atrophie und vereinzelte Hypertrophie der Muskelfasern. Vermehrung der Sarkolemmkerne, mäßige Bindegewebsvermehrung.

b) Muskeldystrophie geringer Ausprägung. Das Bindegewebe nimmt 20 % des Präparates ein.

Pat. XI,4: a) Das Gewebsstück besteht überwiegend aus Bindegewebe. Die dazwischenliegenden Muskelfasern zeigen unterschiedlichste Kaliber.

b) Verhältnis Muskelgewebe:Bindegewebe wie 1:2. Hypertrophische und atrophische Muskelfasern. Keine felderförmige Verteilung der Veränderungen.

Anhand der oben beschriebenen histologischen Befunde fanden wir im Verlauf keine deutliche Progredienz des dystrophischen Prozesses. Es ergab sich kein Anhalt für einen frischen Zellzerfall.

4.3 CPK-Werte

Siebzehn unserer Patienten befanden sich etwa für 3 Monate in stationärer Behandlung. Wöchentlich wurde die CPK-Aktivität im Serum bestimmt.

Bei unserer Fragestellung galt es festzustellen, ob Corticosteroid-Präparate auch auf Muskelzellen membranabdichtend wirken und dadurch die CPK-Aktivität im Serum abfällt, nachdem eine direkte Hemmwirkung des Cortisons auf dieses Enzym ausgeschlossen wurde.

FUr jeden Patienten wurde eine Verlaufskurve angefertigt, in der die CPK-Werte gegen die Zeit während des klinischen Aufenthaltes aufgetragen sind. Weiterhin wird aus der Darstellung ersichtlich, wie die Medikamentengabe erfolgte (kontinuierlich bzw. intermittierend). Die Abbildungen 5 bis 21 zeigen, daß durch die gefundenen Punkte jeweils eine exponentiell abfallende Kurve gelegt werden kann.

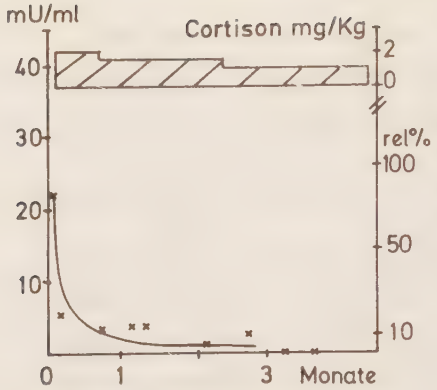
Die maximal und minimal gemessenen Werte des einzelnen Patienten zeigen einen mittleren prozentualen Abfall der Creatinphosphokinase-Aktivität im Serum von 92 %. Die Standardabweichung beträgt $\pm$ 5,6 % und die mittlere Standardabweichung $\pm$ 1,5 % (Tab. V).

Im w e i t e r e n V e r l a u f der Erkrankung (s. Fallbeschreibungen) wurden ambulant etwa vierteljährlich CPK-Bestimmungen vorgenommen. Dabei zeigte es sich, daß die in der Klinik erreichten, und dort auch beibehaltenen, Werte wieder anstiegen und - über Jahre betrachtet - stark schwankten. In keinem Fall wurde der klinisch erreichte Wert auf die Dauer erhalten. Dabei war es unwesentlich, ob die Medikamentengabe und die angeordnete Krankengymnastik regelmäßig erfolgten oder nicht.

Tab. V: CPK-Werte vor und unter Cortison-Gaben während des stationären Aufenthaltes

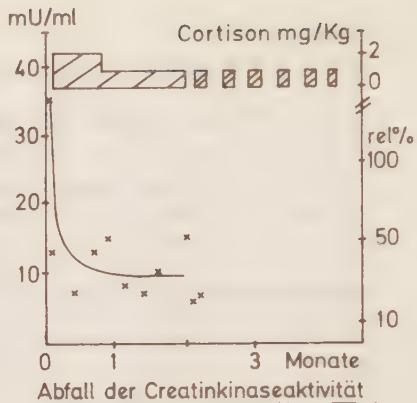
Abfall der CPK-Aktivitäten in rel. %

Patient Nr.	CPK-Werte in mU/ml Serum		Abfall in rel. %
	Maximal	Minimal	
II,1	100	5	95
II,2	170	25	85
IV	700	25	96
V	210	12	94
VI	100	2	98
VII	40	1,2	97
VIII	300	27	91
IX	135	12	91
X	290	15	95
XI,1	22	0,0	100
XI,2	35	6	83
XI,3	275	15	95
XI,4	135	20	85
XII	150	2	99
XIV	175	4	98
XV	585	25	96
XVI	200	30	85
			M = 92
			$\sigma = \pm$ 5,6
			$\sigma_M = \pm$ 1,5



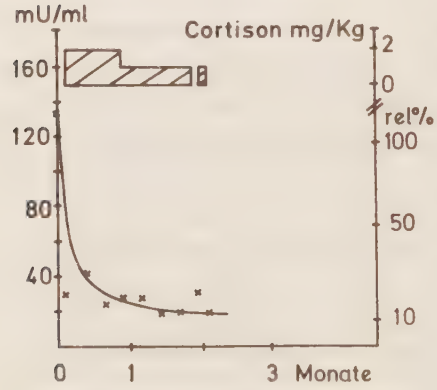
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. XI$_1$)

Abb. 5



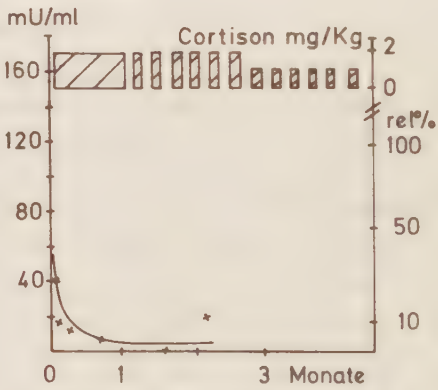
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. XI$_2$)

Abb. 6



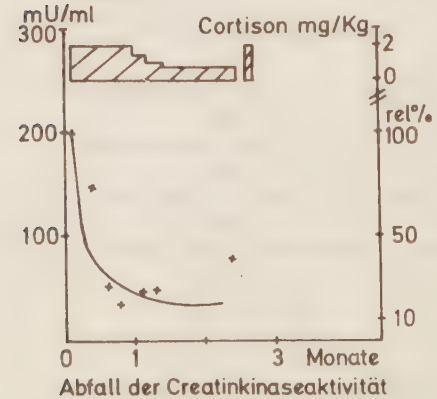
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. XI$_4$)

Abb. 7



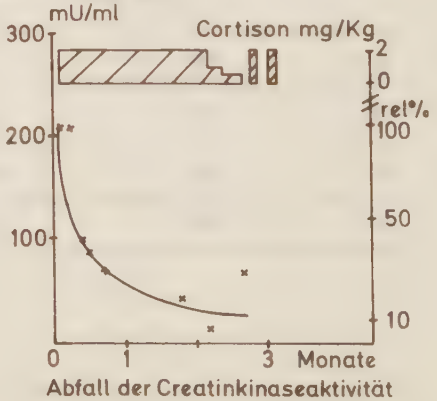
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. VI)

Abb. 8



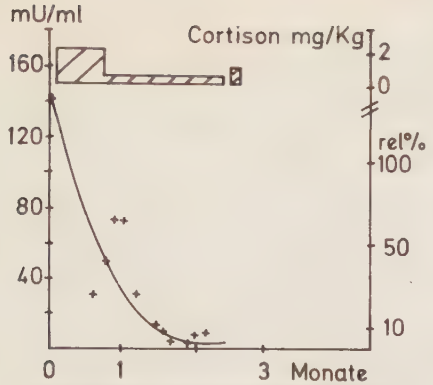
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. XVI)

Abb. 9



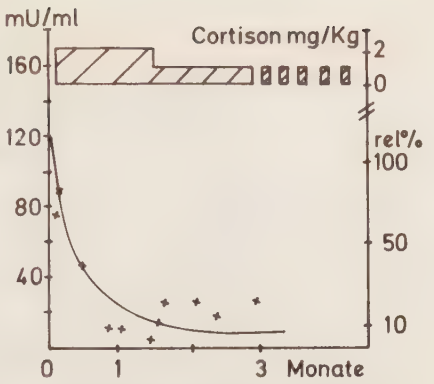
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. V)

Abb. 10



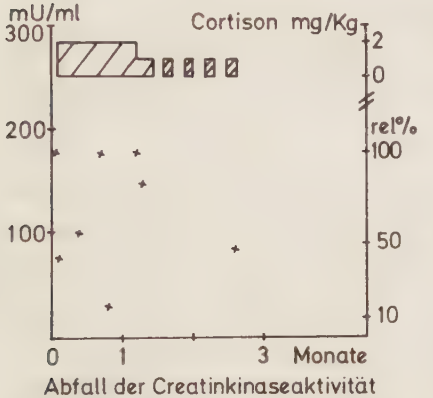
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. XII)

Abb. 11



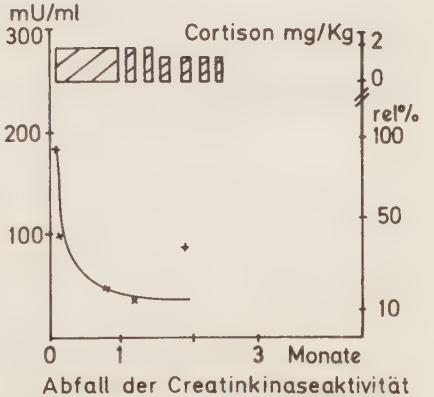
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. XIV)

Abb. 12



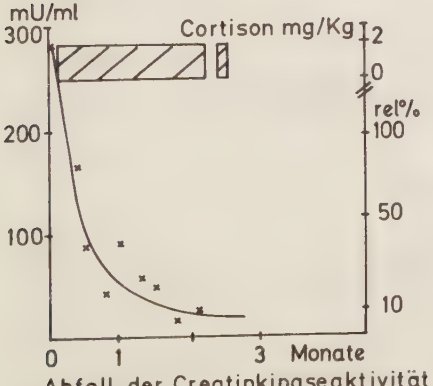
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. II_2)

Abb. 13



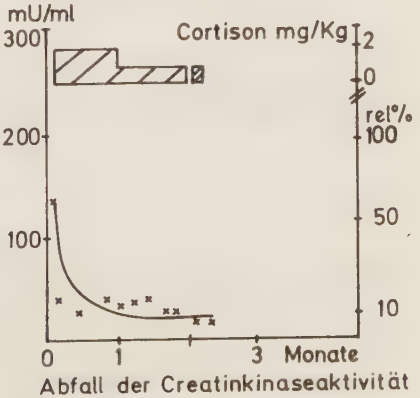
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. VIII)

Abb. 14



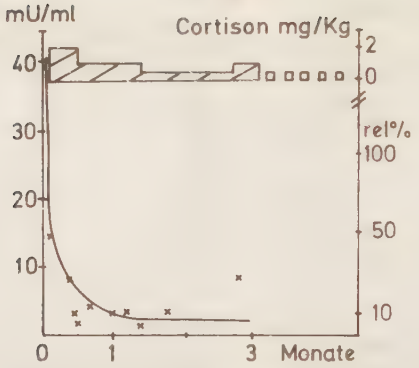
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. X)

Abb. 15



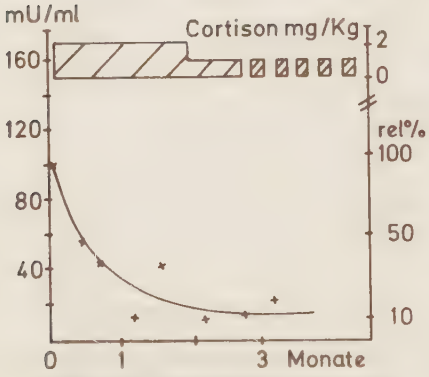
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat. XI)

Abb. 16



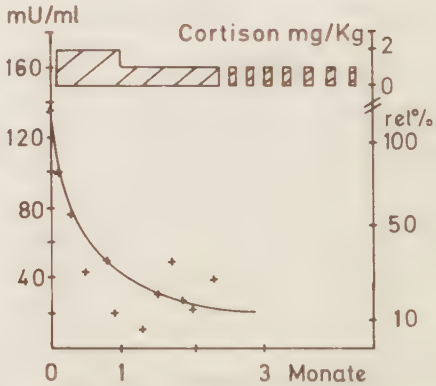
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat.VII)

Abb. 17



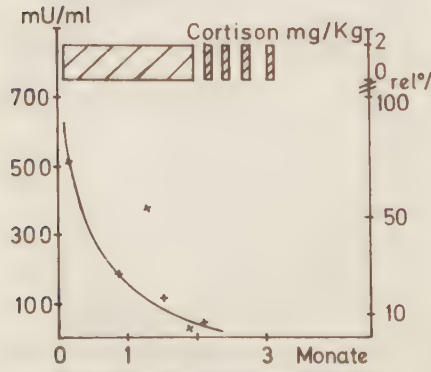
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat.II$_1$)

Abb. 18



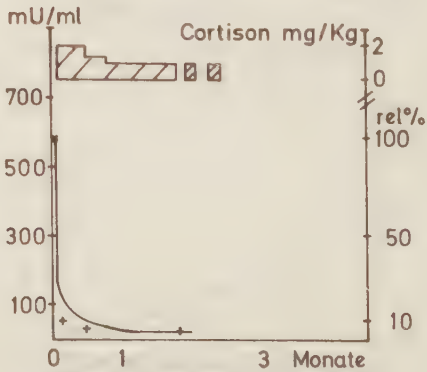
Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat.IX)

Abb. 19



Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat.IV)

Abb. 20



Abfall der Creatinkinaseaktivität unter Cortisongaben (Pat.XV)

Abb. 21

4.4 Eigene Therapieversuche

4.4.1 Krankengymnastik und Muskelkraftmessung

Alle Patienten wurden während des Kliniksaufenthaltes intensiv krankengymnastisch behandelt. Im Vordergrund der Behandlung steht, die Funktionstüchtigkeit der noch vorhandenen Muskeln so lange wie möglich zu erhalten. Zum anderen ist wesentlich, daß bereits vorhandene Kontrakturen und Fehlhaltungen gelockert und verbessert werden. Dazu dienen KräftigungsÜbungen für die einzelnen Muskelgruppen, GangÜbungen, Treppensteigen und Bewegungsspiele sowie Geschicklichkeitsspiele speziell für die Handmuskeln, Atmungs- bzw. PusteÜbungen, DehnungsÜbungen bei Gelenkkontrakturen und Bewegungsbäder bzw. Unterwassermassagen werden ebenfalls durchgeführt. (Die ausführliche Beschreibung der einzelnen Übungen erfolgt auf Seite64.)

Die angegebenen Übungen wurden mit der Marburger Krankengymnastinnen-Schule ausgearbeitet*. Die Eltern der Patienten wurden dort nach der Entlassung der Kinder ebenfalls über die Übungen unterrichtet. So konnte die Behandlung zu Hause neben einer zweimal wöchentlich stattfindenden ambulanten Krankengymnastik fortgesetzt werden. Wesentlich bei der Bewegungstherapie dieser Patienten ist es, Überanstrengung zu vermeiden, da eine körperliche Überbeanspruchung zu rascher Verschlechterung führen kann.

Wir konnten bei allen Jungen eine Besserung der Beweglichkeit feststellen. Gelenkversteifungen konnten bei einigen Patienten gut gelokkert werden.

---

*) Frau Hess von der Marburger Klapp-Schule danken wir für ihre Vorschläge und Mitarbeit sowie für die durchgeführten Untersuchungen.

Die Kräftigung der Muskulatur versuchten wir objektiv festzuhalten. Dazu führten wir, ebenfalls in der Marburger Krankengymnastinnen-Schule, Muskelfunktionsmessungen durch.

Da die Stärkung der Beinmuskulatur im Vordergrund steht, haben wir die Funktion der Adduktoren, Abduktoren, Beuger, Strecker, die Elevation und Retroversion geprüft. Dabei wird der Patient so gelagert, daß nur eine der besprochenen Muskelgruppen betätigt werden kann. Dabei muß ein bestimmtes Gewicht, das an einer festen Rolle hängt, mit der zu prüfenden Muskelgruppe so lange wie möglich gehalten werden. Ferner wird geprüft, welches maximale Gewicht noch gezogen werden kann. Die gehaltene Zeit wird gestoppt. Die Abbildungen 22 bis 26 zeigen die genaue Versuchsanordnung.

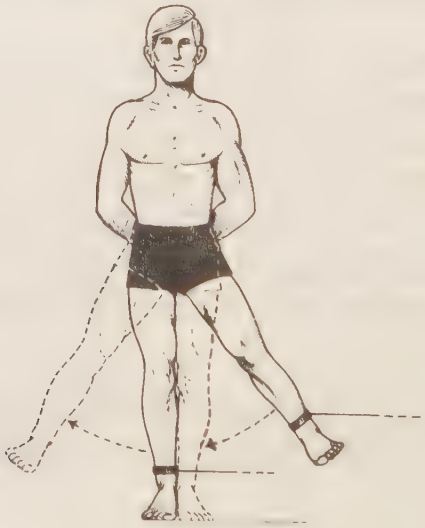


Abb. 22: Muskelkraftmessung der Adduktoren und Abduktoren (im Liegen)

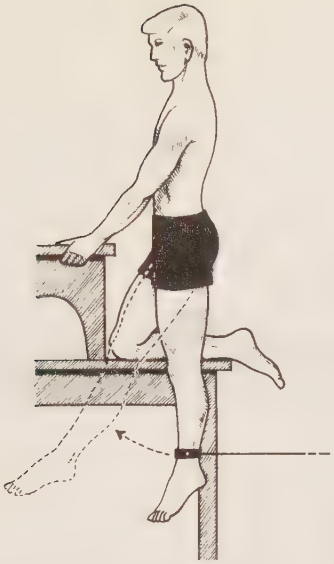


Abb. 23: Muskelkraftmessung in der Elevation (kniend oder in Rechts- bzw. Linksseitenlage)

Abb. 24: Muskelkraftmessung in der Retroversion (kniend oder in Rechts- bzw. Linksseitenlage)

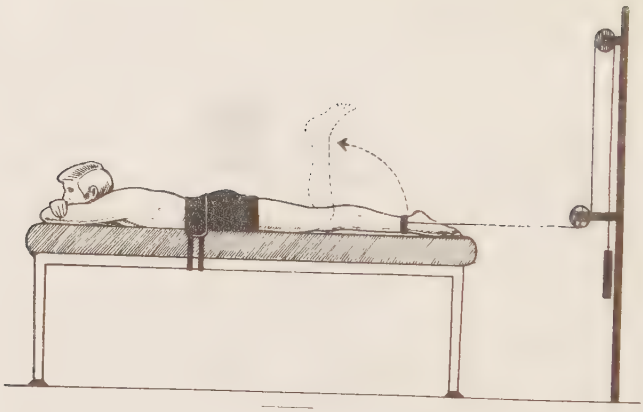


Abb. 25: Muskelkraftmessung der Beugemuskulatur (in Bauchlage)

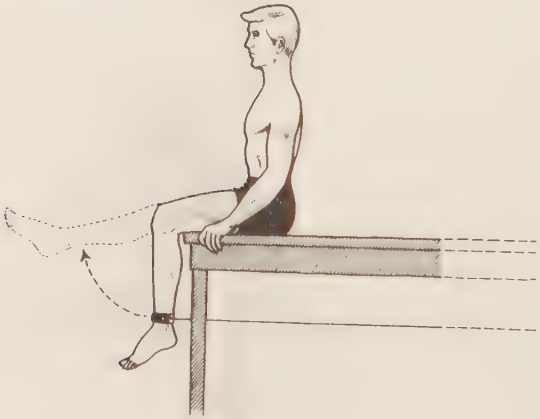


Abb. 26: Muskelkraftmessung der Streckermuskulatur (sitzend)

Die Muskelkraft wird also in Gewichten (kg) und Haltezeiten (sec) gegen Eigengewicht und Schwerkraft gemessen.

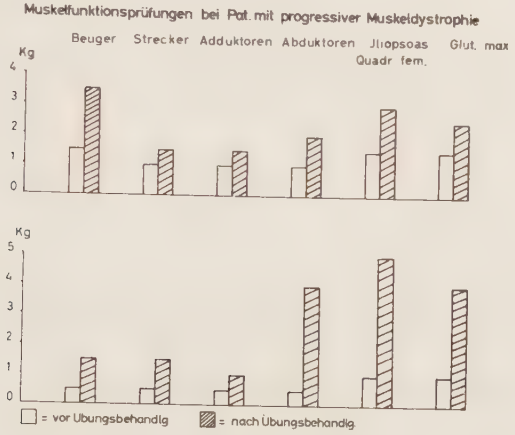


Abb. 27

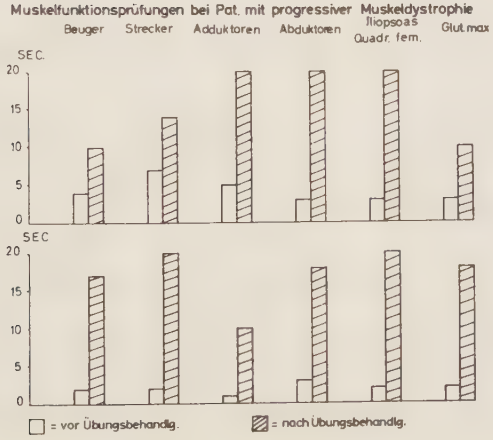


Abb. 28

In Bild 27 ist auf der Ordinate das maximal gezogene Gewicht und in Bild 28 die maximale Haltezeit eines Gewichtes eingetragen. Dies wird für jede Muskelgruppe, für beide Beine getrennt, durchgeführt und dargestellt. Aus diesen Abbildungen kann man einmal ersehen, welche Muskelgruppe die funktionstüchtigste ist. Zum anderen wird deutlich, wie die Kräftigung der Muskulatur während der Übungsbehandlung zunimmt.

4.4.2 Cortison-Gaben

Den Patienten wurde nach einem möglichst gleichbleibenden Schema Prednisolon bzw. 6-Methyl-Prednisolon verabreicht. Vor Therapiebeginn wurden mindestens zwei CPK-Bestimmungen durchgeführt.

Dann wurde zunächst t ä g l i c h 2 mg Prednisolon bzw. 6-Methyl-Prednisolon pro Kilo Körpergewicht unter entsprechendem Antibiotica-Schutz gegeben. Nach etwa 8 Wochen war die CPK-Aktivität im Mittel um 90 % abgefallen, so daß die Cortison-Dosis auf die Hälfte reduziert werden konnte, ohne daß es zu einem Wiederanstieg der Enzymaktivität kam. Nach weiteren 2 bis 3 Wochen wurde entweder die Dosis nochmals halbiert oder auf eine i n t e r m i t t i e r e n d e bzw. a l t e r n i e r e n d e Gabe eingestellt, mit der die Kinder entlassen wurden. Zu Hause erfolgte oft ein unterschiedlicher Wiederanstieg der CPK-Aktivität.

Bei der Betrachtung der klinischen Verläufe im einzelnen ergibt sich:

Tab. VI zeigt die Patienten der behandelten Gruppe 1, Tab. VII die der unbehandelten Gruppe 2 mit EKG- und Röntgen-Befunden, möglichen Nebenwirkungen der Cortison-Therapie und Infektanfälligkeiten.

Tab. VI: Klinische Befunde während der Beobachtungszeit an regelmäßig behandelten Patienten

Pat. Nr.	EKG	Röntgen-Befund Handwurzel	Cushing-Symptome	Infekte pro Jahr
IV	normal	regelrecht	Facies lunaris	1
VI	normal	leichte Osteoporose	Stiernacken, Adipositas	4 - 6
VIII	normal	keine Osteoporose	geringe Facies lunaris	2 - 4
X	normal	geringfügige Osteoporose	Facies lunaris	1 - 2
XI,1	deutlicher Myokardschaden	leichte Osteoporose	Akne vulgaris	1 - 2
XI,2	normal	keine Osteoporose	Adipositas, Akne, Facies lunaris	4 - 6
XI,3	inkompletter Rechtsschenkelblock	keine Osteoporose	Facies lunaris, Akne	2 - 4
XI,4	leichter Myokardschaden	keine Osteoporose	Adipositas, Akne, Facies lunaris	2 - 4
XII	leichter Myokardschaden	keine Osteoporose	geringe Facies lunaris	1
XV	normal	keine Osteoporose	Adipositas, Facies lunaris	1 - 2

Gruppe 1

Tab. VII: Klinische Befunde während der Beobachtungszeit an unregelmäßig behandelten Patienten

Pat. Nr.	EKG	Röntgen-Befund Handwurzel	Cushing-Symptome	Infekte pro Jahr
I	normal	deutliche Osteoporose	-	4 - 6
II,1	Myokard-schaden	keine Osteoporose	Adipositas, Stiernacken	2 - 4
II,2	normal	keine Osteoporose	-	2 - 4
III	Erregungs-rückbildungs-störungen	deutliche Osteoporose	Akne	4 - 6
V	normal	deutliche Osteoporose	Adipositas, Facies lunaris	4 - 6
VII	normal	Osteoporose	Adipositas, Facies lunaris	1 - 2
IX	normal	Osteoporose	Adipositas	2 - 4
XIII	normal	keine Osteoporose	-	1 - 2
XIV*	normal	-	-	-
XVI	leichter Myokard-schaden	Osteoporose	Facies lunaris, Adipositas, Akne	4 - 6

Gruppe 2

* Bei Pat. XIV wurde kein Röntgenbefund erhoben.

Zu Tab. VI:

Pat. IV steht seit 6 Jahren unter unserer Behandlung. Während dieser Zeit besserte sich sein Zustand zunächst von Stadium 3 zu Stadium 2, und er ist jetzt mit fast 12 Jahren in Stadium 4. Außer einer Facies lunaris zeigte er keine Corticoid-Nebenwirkungen. EKG und Skelett zeigen keine Auffälligkeiten. Die Infektanfälligkeit ist gering.

Pat. VI ist seit 3 Jahren in unserer Behandlung. Mit 9 Jahren kam er ins Stadium 8. Nach 8-tägiger Bettruhe bei einem grippalen Infekt ist er jetzt mit 13 Jahren in Stadium 9.

Pat. VIII kommt seit 4 Jahren. Sein Funktionszustand blieb stationär (Stadium 4). Er ist 9 Jahre alt. Das EKG ist unauffällig. Leichte Facies lunaris. Er leidet häufig an Bronchitiden.

Pat. X ist jetzt 12 Jahre alt und wird seit über 6 Jahren betreut. Er ist in Stadium 5. Das EKG ist normal. Im Röntgenbild geringfügige Osteoporose. Auch zeigt er eine leichte Facies lunaris. Für Infekte ist er selten anfällig, auch dann nicht, wenn die Umgebung erkrankt ist.

Pat. XI,1 ist der Älteste von insgesamt vier Brüdern, die alle an Muskeldystrophie erkrankt sind. Die Mutter der Kinder konnte als Konduktorin identifiziert werden (Wüllner 1969: s. Stammbaum III). Der Junge wurde uns im Alter von fast 18 Jahren vorgestellt, er war in Stadium 9. Während 3-jähriger Cortison-Behandlung zeigte er sich aufgeschlossen und freundlich. Er litt selten unter Infekten. Als Nebenwirkung resultierte eine Akne vulgaris. Der deutliche Myokardschaden bestand schon vor Beginn der Cortison-Behandlung. Sein

Zustand hielt sich bis etwa 3 Wochen vor seinem Tod. Er wurde wegen einer Pneumonie erneut aufgenommen. Dabei kam er in ein Rechtsherzversagen und starb (Stadium 10).

Pat. XI,2 ist wie seine jüngeren Brüder XI,3 und XI,4 seit 8 1/2 Jahren unter Cortison-Behandlung. Er kam im Stadium 8 zu uns und ist jetzt mit 23 Jahren in Stadium 9. Er ist in einem wesentlich besseren Zustand (körperlich und geistig) als sein älterer Bruder es mit 20 Jahren war. Er leidet etwa 4- bis 6-mal im Jahr an Infekten der oberen Luftwege. Deutliche Adipositas, Facies lunaris und Akne vulgaris sind als Begleiterscheinungen zu registrieren. Bei diesem Patienten wird öfters eine Cortison-Pause von einigen Monaten gemacht.

Pat. XI,3 ist Zwillingsbruder von XI,4. Er kann jetzt mit 20 Jahren noch in der Ebene gehen.

Pat. XI,4 wurde nach 2-jähriger Behandlung gehunfähig. Sein klinisches Bild hat sich nach fast 6 Jahren nicht verschlechtert. Im EKG zeigt sich ein leichter Myokardschaden, im Röntgenbild kein sicherer Anhalt für Osteoporose.

Pat. XII ist 13 Jahre alt und in Stadium 3. Seit 9 Jahren wird er mit Cortison und Krankengymnastik behandelt. Er leidet selten an Infekten, auch dann nicht, wenn seine Umgebung erkrankte. Im EKG zeigt sich ein leichter Myokardschaden, im Röntgenbild kein Anhalt für Osteoporose. Vorübergehend bietet er eine leichte Facies lunaris. Histologisch ergab sich einwandfrei die Diagnose einer Muskeldystrophie. Ein Cousin des Patienten ist Patient VII. Die beiden Mütter der Pa-

tienten und die gemeinsame Großmutter konnten als sichere Überträgerinnen ermittelt werden (WUllner 1969: s. Stammbaum I).

Pat. XV ist mit fast 13 Jahren in Stadium 5. Er wird seit 3 1/2 Jahren behandelt. Eine leichte Adipositas und Facies lunaris sind festzustellen. Infekte werden selten durchgemacht.

Zu Tab. VII:

Pat. I kommt seit 6 Jahren zu unregelmäßigen Kontrollen. Ambulant wurde er etwa 4 Jahre lang unzuverlässig mit Cortison versorgt. Auch die Krankengymnastik wurde unzureichend durchgeführt. Er erkrankt häufig an Infekten. Im Röntgenbild zeigt sich eine deutliche Osteoporose (Stadium 10).

Pat. II,1 ist mit 13 1/2 Jahren in Stadium 10. Zunächst wurde er stationär bei uns zusammen mit seinem Bruder II,2 behandelt. Die Eltern versorgten die Kinder nach einiger Zeit nicht mehr sehr zuverlässig. Mit 8 Jahren wurde er gehunfähig. Wegen ausgeprägter Adipositas, Stiernacken und Facies lunaris wurde die Cortison-Behandlung abgesetzt. Danach wurde der Patient nur noch einmal vorgestellt. Im EKG zeigt sich ein deutlicher Myokardschaden.

Pat. II,2 ist der einzige Patient, der uns im Stadium 0 vorgestellt wurde. Mit 7 3/4 Jahren ist er in Stadium 4. Er wurde wie sein Bruder unzureichend mit Medikamenten und Krankengymnastik versehen.

Pat. III wurde mit 13 Jahren vorgestellt. Für eine stationäre Behandlung konnten sich die Eltern nicht entschließen. Die Medika-

mentengabe und Gymnastik erfolgten gewissenhaft. Im EKG zeigten sich mäßige ErregungsrUckbildungsstörungen, im Röntgenbild eine deutliche Osteoporose. Als Nebenwirkung hatte er eine Akne vulgaris. Er litt öfters an Infekten der oberen Luftwege. Mit 15 Jahren verstarb der Junge relativ plötzlich an akutem Herz-Kreislauf-Versagen.

Pat. V kam seit 7 Jahren. Er bekam 3 Jahre lang Corticosteroide, die krankengymnastische Versorgung war jedoch unzureichend. Anfangs verbesserte sich sein Zustand von Stadium 4 zu Stadium 3. Als die Krankengymnastik ausfiel, kam er rasch in das Stadium 7. Nach einem auswärtigen Therapieversuch mit Infusionsbehandlungen und wochenlanger Bettruhe wurde er uns wieder, jedoch in gehunfähigem Zustand, vorgestellt. Mit 15 Jahren ist er in Stadium 10 nach einer unfallbedingten Oberschenkelhalsfraktur und anschließender Pneumonie verstorben.

Pat. VII ist ein Cousin von Pat. XII. Er wurde uns mit 11 Jahren in Stadium 4 vorgestellt. Die Medikamente und Krankengymnastik wurden zuverlässig verabreicht. Nach einem Dreivierteljahr war der Junge gehunfähig. Eine weitere Behandlung wurde abgelehnt. Der Patient ist jetzt 19 Jahre alt und in Stadium 11.

Pat. IX war mit 3 Jahren in Stadium 2. Mit 7 Jahren erfolgte die stationäre Aufnahme. Zu Hause wurde der Junge unzureichend versorgt. Mit 11 Jahren wurde er gehunfähig und mit fast 15 Jahren ist er in Stadium 11.

Pat. XIII war mit 9 Jahren in Stadium 4. Eine stationäre Aufnahme erfolgte nicht. Ein Jahr lang wurde der Junge mit Cortison behandelt. Auf Wunsch der Eltern wurde das Cortison abgesetzt. Ein halbes Jahr später wurde der Junge gehunfähig. Er wurde in mehreren Kliniken behandelt (s. Fallbeschreibung). Er ist jetzt in Stadium 8.

Pat. XIV kam mit fast 9 Jahren zu uns. Er wurde stationär und ambulant etwa ein halbes Jahr lang mit Corticosteroiden und Krankengymnastik behandelt. Dann war er gehunfähig. Er ist jetzt in Stadium 9.

Pat. XVI wurde mit fast 4 Jahren stationär aufgenommen. Die ambulante Betreuung durch die Mutter ist unzuverlässig. Im EKG zeigt sich ein beginnender Myokardschaden. Im Röntgenbild findet sich Anhalt für Osteoporose. Der Patient ist sehr adipös. Häufige Infekte. Er ist jetzt in Stadium 10.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

In Gruppe 1 zeigen 6 Patienten ein normales EKG, 3 leichte Erregungsrückbildungsstörungen und 1 Patient einen deutlichen Myokardschaden, der jedoch bereits vor der Behandlung bestand.
In Gruppe 2 haben 7 Patienten ein normales EKG, 2 leichte Schädigungen und 1 einen deutlichen Myokardschaden.

Osteoporotische Veränderungen im Röntgenbild haben in Gruppe 1 3 Jungen geringer Ausprägung, sonst findet sich kein Anhalt für Strukturauflockerung. In Gruppe 2 zeigen 3 Patienten deutliche Osteoporose, 2 leichte Veränderungen und 4 regelrechte Befunde.

Cushing-Symptome, wie Vollmondgesicht, Stiernacken, Akne vulgaris und Stammfettsucht, zeigen alle Patienten der Gruppe 1 in verschieden starker Ausprägung. 5 Patienten der Gruppe 2 sind ebenfalls adipös, 3 zeigen eine Facies lunaris, und bei 2 Knaben sehen wir eine Akne vulgaris. Die Adipositas ist zum Teil durch die Inaktivität und die Akne vulgaris durch die bei vielen Patienten bestehende Pubertät zu erklären.

5. Diskussion

5.1 Beeinflussung der CPK-Werte im Serum durch Cortison

Bisher wurde über CPK-Aktivitätsmessungen unter Cortison-Langzeit-Therapie bei Myopathien noch nicht berichtet.

Wir konnten bei allen Patienten, die stationär behandelt wurden, im Mittel einen prozentualen Abfall der CPK-Aktivität nach etwa 2 Wochen von 92 % ($\pm$ 1,5) sehen. Dieser niedrige Wert blieb während des Kliniksaufenthaltes bestehen. Ein Auslaßversuch ergab innerhalb einiger Wochen einen allmählichen Wiederanstieg der CPK-Aktivität. Wurde dann erneut Cortison gegeben, war ein erneuter Abfall nachweisbar.

Wir schließen aus diesen Ergebnissen, daß sich die Vorstellung des membranabdichtenden Effektes des Cortisons auf die Muskelzelle übertragen läßt. Es ist damit zwar der Efflux der CPK aus der Muskelzelle eingeschränkt, der eigentlich pathogenetische Defekt jedoch nicht ausgeschaltet. Bei zwei Fällen sahen wir eine klinische Verschlechterung, obwohl auch bei diesen Patienten ein deutlicher Abfall der CPK (s. Verlaufskurven der Pat. VII u. XIV) zu sehen war.

Während der anschließenden ambulanten Therapie zeigte die CPK-Aktivität große Schwankungen, auch bei den Patienten, die glaubhaft regelmäßig die Medikamente einnahmen. Möglicherweise ist bei der ambulanten Dosierung (0,5 bis 1,0 mg URBASON/kg KG jeden 2. Tag) gegenüber der anfänglichen Gabe (2,0 bis 1,5 mg URBASON/kg KG täglich) der Cortisonspiegel im Blut nicht hoch genug, um eine weitgehende Membranabdichtung zu erzielen. Wegen der möglichen Gefahren unterließen wir jedoch eine höhere ambulante Dosierung.

Es ist aus dem klinischen Verlauf bei der behandelten Gruppe eine signifikant langsamere Progredienz der Erkrankung zu erkennen. Ob dies mit der anfangs stark absinkenden CPK-Aktivität in einem direkten Zusammenhang steht, ist aus unseren Ergebnissen nicht zu entscheiden.

Patient XII, der in 11 Jahren kaum eine Minderung der Gehfähigkeit zeigte (von Stadium 2 in Stadium 3), bot s t a r k e CPK-Aktivitätsschwankungen trotz regelmäßiger Medikamenteneinnahme.

Patient IX zeigte ebenfalls während 8 Jahren starke CPK-Schwankungen; sein klinisches Bild verschlechterte sich von Stadium 3 zu Stadium 11, bei allerdings unregelmäßiger Betreuung.

Patient II,1 hatte nie extrem hohe CPK-Werte (höchstens bis zu 100 mU/ml), er verschlechterte sich in 6 1/2 Jahren jedoch von Stadium 4 zu Stadium 10.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die CPK-Aktivitätsschwankungen in der behandelten und unbehandelten Gruppe groß sind und, wie auch Aebi u.Mitarb.1961 sehen, keine RUckschlUsse auf die langsamere bzw. raschere Progredienz des degenerativen Prozesses zulassen.

5.2 Gefahren durch Cortison-Gaben

5.2.1 Direkt an der Muskulatur

Als Folge einer erhöhten Hormonausschüttung sind Muskelschäden beim Morbus Cushing bekannt (Hegglin 1969). Dabei kommt es zu Atrophien der proximalen Beinmuskulatur, die im EMG keine Fibrillationen zeigen (Beckmann u. v. Osten 1966).

In der Literatur sind immer wieder Fälle von Steroid-Myopathien beschrieben (2, 13, 23, 55).
Diese traten zum Teil bei Patienten mit einer anderen Grundkrankheit unter Steroidbehandlung auf, oder wurden experimentell an Tierversuchen gezeigt. Dabei werden außer einer erhöhten CPK-Aktivität (Bock 1961) auch erhöhte Werte für Creatin, S-GOT, S-GPT und Aldolase gefunden (Faludi 1964, Afifi 1968).
Es wird bezweifelt, ob alle Corticosteroidderivate die gleichen Schäden am Muskel hinterlassen (Faludi 1964, Kaiser 1972). Etwa 70 % der in der Literatur beschriebenen Steroid-Myopathien seien durch fluorierte Corticoide verursacht (Braun et al 1969).

Diese f l u o r h a l t i g e n Corticosteroide führen besonders rasch zu Muskelschäden (Faludi 1964), wenn sie intramuskulär appliziert werden (Beckmann u. v. Osten 1966, Beckmann et al 1970). Auch bei Experimenten mit Ratten, denen intramuskulär (D'Agostino et al 1966) oder subcutan (Ryan u. Carver 1963) Hydrocortison gegeben wurde, zeigten sich elektronenmikroskopische Veränderungen, wie Fettvakuolen, Glykogenanhäufungen und Mitochondriendegeneration sowie Veränderungen im Eiweißstoffwechsel.
Auch intramuskuläre Gaben von Cortison-Acetat bei Ratten führte zu derartigen Schäden (Ritter 1967).

Ellis beschrieb 1956 neben Nekrosen echte Neubildungen von Muskelfasern.
Smith fand 1964 nach Triamcinolon-Gaben bei Ratten vor allem Verklumpung der agranulären Fasern im Skelettmuskel.
Kaiser berichtet 1972 über 10 Steroid-Myopathien bei Patienten, die wegen einer anderen Grunderkrankung mit Triamcinolon (7 Fälle) bzw. Betamethason (3 Fälle) behandelt wurden, nach Absetzen des Präparates kam es zu einer teilweisen Rückbildung der Erscheinungen. Einige der Patienten erhielten nach Abklingen der Myopathie-Symptome Methyl-Prednisolon- bzw. Methylen-Prednisolon-Präparate, ohne daß sich erneut Muskelschäden zeigten.

Tierexperimentelle Untersuchungen nach Gaben von Methyl-Prednisolon wiesen kaum Veränderungen an der Skelettmuskulatur auf (Faludi 1964). Afifi beschreibt jedoch 1968 bei einem Patienten, der Methyl-Prednisolon erhielt, massive Glykogenanhäufungen in der Muskelzelle. Dies wird als beginnende Muskelschädigung gedeutet; erst später treten dann Mitochondrienveränderungen auf.

Anhand unserer Biopsiebefunde konnten wir nach 6-jähriger 6-Methyl-Prednisolon-Therapie keine Progredienz des degenerativen Prozesses, insbesondere keinen Anhalt für einen frischen Zellzerfall, finden.

5.2.2 Andere Störungen

Eine Reihe weiterer unerwünschter Nebenwirkungen bei Cortison-Dauertherapie ergeben sich daraus, daß ein erhöhter Cortisonspiegel im Blut Stoffwechselveränderungen nach sich zieht (Hegglin 1969).

Eine solche Therapie sollte daher streng indiziert sein; beispielsweise sehen wir in dem bösartigen Krankheitsverlauf der Muskeldystrophie Typ Duchenne eine vitale Indikation.

Es gilt unter anderem, folgende wichtige Stoffwechselwirkungen des Cortisons während der Dauertherapie zu beachten (Kaiser 1968):

1. vermehrte Glukoneogenese
2. herabgesetzte Glucosetoleranz (Steroiddiabetes)
3. katabole und antianabole Eiweißwirkung (Osteoporose)
4. erhöhte Infektanfälligkeit
5. Hypertonie
6. Magen-Ulcera
7. Hypokaliämie (Oedemneigung)
8. Cushing-Symptome

Diese Cortisonschäden sind alle nach Absetzen des Medikamentes bzw. nach Reduktion reversibel. Wesentlich ist, daß die Patienten unter Kontrolle stehen und bei Auftreten ernsthafter Nebenwirkungen behandelt werden.

Bei nur 2 % von über 7 Jahre mit Steroiden behandelten Rheumatikern fand man meist unbedeutende Nebenwirkungen (Mathies 1966). Diese Angaben konnte Wille 1967 bestätigen.

Bei unseren 10 behandelten Patienten waren Cushing-Symptome wie Büffelnacken, Adipositas und Akne vulgaris in mäßiger Ausprägung die einzigen Nebenerscheinungen der Therapie. Die Cortison-Dosis wurde reduziert oder für einige Monate abgesetzt. Leichte EKG-Veränderungen und Osteoporose-Zeichen fanden sich auch bei Patienten der unbehandelten Gruppe und sind als Stoffwechselstörungen bei der DMP beschrieben (Heyck u. Laudahn 1969).

Weiterhin fiel eine leicht euphorisierende Wirkung des Cortisons auf. Die Kinder zeigten sich im allgemeinen aktiver und an der Umwelt interessierter als die unbehandelten. Die sich aus der Körperbehinderung ergebenden Probleme wurden erstaunlich gut verarbeitet. Roos findet 1965 einen ebenfalls euphorisierenden Effekt unter Cortison-Dauertherapie. Psychoseähnliche Zustandsbilder, wie Bleuler sie 1961 beschreibt, traten bei unseren Patienten nicht auf.

In keinem Fall wurden wir durch Auftreten ernsthafterer Nebenwirkungen zum endgültigen Abbruch der Cortisongaben gezwungen.

5.3 Krankengymnastik

Die Bedeutung der Krankengymnastik wird von allen Autoren, die sich um Therapieversuche bemühen, anerkannt (5, 11, 67, 82).

Walton (1963) meint, daß die physikalische Therapie sicherlich auch deswegen im Vordergrund der Myopathie-Behandlung stehe, da jede medikamentöse Therapie bisher versagt hat. Er fordert die Eltern erkrankter Kinder auf, vor allem während fieberhafter Infekte wegen der Bettlägerigkeit zu Bewegungsübungen anzuregen, um die Gehfähigkeit zu erhalten. Hoberman (1955) und Vignos (1959) berichten über passive und aktive Bewegungsübungen, die die Gehfähigkeit länger erhalten sollen.

Zur Kontrolle und Demonstration der erzielten Erfolge wird allgemein das Muskelstatus-Schema von Williams und Worthingham benutzt (Müller-Stephann u. Schmidt-Peter 1969). Da die Bewertung subjektiv erfolgt, sollten die Kontrolluntersuchungen möglichst immer von derselben Person durchgeführt werden.
Das von uns entwickelte Schema zur Messung der Muskelkraft vor und während der Übungsbehandlung dient mehr dem Anspruch nach Unabhängigkeit vom Untersucher. Diese Methode beschränkt sich darauf, maximal zu haltende Gewichte zu bestimmen und die Zeitdauer zu messen, in der bestimmte Gewichte gehalten werden können. Die Untersuchung ist wenig aufwendig und eignet sich besonders für Verlaufsbeobachtungen.

Die krankengymnastische Betreuung verbessert nicht nur die motorischen Funktionen, sondern hält auch den wichtigen Kontakt zur Umwelt aufrecht.

5.4 Vergleich mit anderen Therapieversuchen

Eine kausale Therapie der DMP gibt es nicht. Die bisherigen Therapieversuche wollen, im weitesten Sinne, eine Muskelenergiesubstitution erreichen und damit zumindest die Progredienz der Krankheit verlangsamen.

Schwierig ist der Vergleich mehrerer Therapieversuche miteinander, da verschiedene Kriterien als Maß für den Therapie-Erfolg benutzt werden:

Klinischer Funktionsstatus (nach Thompson und Vignos)
Ergometrische Muskelkraftmessungen
Histopathologisches Bild
Enzymaktivitäten im Muskelgewebe
Enzymaktivitäten im Serum
Creatinurie

Weiterhin sind für die Beurteilung und den Vergleich die D a u e r der beobachteten Therapieversuche, das Alter und der Krankheitsgrad der zu behandelnden Patienten wichtig. Da die DMP vom Typ Duchenne in unregelmäßigen und unterschiedlich starken Schüben verläuft, ist es in j e d e m Fall schwierig, positive oder negative Beurteilungen bezüglich eines Therapie-Erfolges abzugeben.

Dowben berichtet 1965 von 21 Duchenne-Patienten, die er neben anderen Myopathien mit anabolen Steroiden und Digitoxin erfolgreich über 1 bis 3 1/2 Jahre behandelte. Als Maß für den Therapie-Erfolg benutzte er die Muskelkraftmessung, die bei einem Patienten deutlich, bei vier Patienten leicht zugenommen hatte. Bei zehn Patienten sah er keine Veränderung und bei sechs Patienten eine Verschlechterung.

Heyck (1965) sah bei der gleichen Therapie an 31 Muskeldystrophie-Patienten im Vergleich vor und nach der Behandlung entnommenem Muskelgewebe frischen Zellzerfall und Aktivitätsabnahme sämtlicher Gewebsenzyme, im Serum einen signifikanten Anstieg der ALD, CPK und LDH. Klinisch traten rasche Verschlechterungen ein.

Moser behandelte 1965 einen Duchenne-Patienten ausschließlich mit Digitoxin und fand anschließend eine vierfache Erhöhung der CPK-Werte im Serum. Mertens beschreibt 1965 einen signifikanten Anstieg der oben genannten Serumenzyme unter Anabolikagaben ohne Digitoxin. 1972 vertritt Beckmann die Ansicht, daß anabole Steroide allein keine objektive Besserung herbeiführen. Er hält eine intermittierende Behandlung unter bestimmten Bedingungen (erniedrigte Gesamteiweiß- und Albuminwerte im Blut) jedoch für vertretbar.

Körner bringt 1965 eine Übersicht über 620 im einzelnen nicht näher beschriebene Muskeldystrophie-Fälle, die mit Vitamin E behandelt wurden. Davon boten 31 % eine Besserung des klinischen Bildes, 10 % eine Stationierung des Leidens und die übrigen keine Wirkung auf die Vitamin E-Zufuhr.

Beckmann und v. Osten fordern 1966 neben einer medikamentösen Therapie (ATP-haltiges Nucleosid-Nucleotid-Gemisch) die Einhaltung einer eiweißreichen Kost und intensive Krankengymnastik. Die Autoren stellen 8 Duchenne-Patienten vor, die über 1 bis 4 Jahre beobachtet wurden. Ein Patient verschlechterte sich geringgradig; alle übrigen zeigten in einer Untersuchung des Funktionsstatus vor und nach der Behandlung Besserungen der statischen Funktionen.

Guest (1965) sieht bei dieser Therapieform keine sichtlichen Erfolge. Tilscher und Mitarbeiter sehen 1968 auch Besserungen; die Krankheitsbilder sind jedoch nicht näher beschrieben.

Bei unserem Therapieversuch bemühten wir uns, die Gehfähigkeit solange wie möglich zu erhalten. Wir konnten in der behandelten Gruppe eine signifikant langsamere Progredienz der Krankheit sehen. Als Maß für den Therapie-Erfolg diente uns außer einem in Anlehnung an Heyck und Laudahn errechneten Progredienzquotienten der jeweils zu Beginn und Ende festgestellte Funktionsstatus. In der behandelten Gruppe wurde nur 1 Patient gehunfähig, in der unbehandelten Gruppe wurden 8 Patienten gehunfähig.

Wegen des "anfänglichen Vitalisierungseffektes", den jeder Therapieversuch hervorruft (Heyck 1965), und weil die Krankheit in verschieden starken Schüben verläuft, ist eine möglichst langjährige Beobachtungszeit zu fordern. Die hier beschriebenen Therapieversuche wurden durchschnittlich 6 1/2 Jahre (2 - 11 Jahre) beobachtet.

Wir haben keinen Patienten, der ausschließlich physiotherapeutisch behandelt wurde, so daß die Frage, ob Krankengymnastik allein zu ähnlichen Ergebnissen führt, offen bleiben muß.

6. Zusammenfassung der Arbeit

Es wurden an 20 Patienten mit Dystrophia musculorum progressiva vom Typ Duchenne Verlaufsbeobachtungen unter 6-Methyl-Prednisolon-Gaben und krankengymnastischer Behandlung über 2 bis 11 Jahre durchgeführt, unter besonderer Berücksichtigung der Creatinphosphokinase im Serum.

Wir konnten zeigen, daß diejenigen Patienten, die eine regelmäßige Medikamenteneinnahme und die vorgeschriebene Krankengymnastik befolgten, einen mittleren Progredienzquotienten (Definition s. S. 26) von 0,24 mit einer mittleren Standardabweichung von $\pm$ 0,09 haben. Dieser liegt signifikant niedriger als der PQ derjenigen Patienten, bei denen die ärztlichen Anordnungen nicht gewissenhaft oder zeitweise andere Therapieversuche durchgeführt wurden. Er beträgt für diese Gruppe 0,93 mit einer mittleren Standardabweichung von $\pm$ 0,19.

Anhand der Funktionsminderung, beurteilt nach der Stadieneinteilung von Thompson und Vignos, kann ebenfalls die langsamere Progredienz der behandelten Gruppe demonstriert werden: Von 10 Patienten, bei denen 3 bereits gehunfähig waren, wurde nur 1 weiterer Patient gehunfähig. In der unbehandelten Gruppe war bei 10 Patienten nur einer gehunfähig vorgestellt worden, während 8 weitere in der Beobachtungszeit gehunfähig wurden.

2 Patienten (VII und XIV) wurden unter der Corticosteroid-Therapie innerhalb eines Jahres gehunfähig.

Die Wirkung des Cortisons auf die CPK-Aktivität im Serum konnten wir bei 17 Patienten während eines 3-monatigen Klinikaufenthaltes feststellen (3 Patienten lehnten einen Kliniksaufenthalt ab). Innerhalb der ersten beiden Wochen kam es bereits zu einem deutlichen Abfall der CPK im Serum, der während des gesamten Klinikaufenthaltes anhielt. Der pro-

zentuale Abfall der CPK-Aktivität im Serum betrug im Mittel 92 % mit einer mittleren Standardabweichung von $\pm$ 1,5.

Im weiteren Verlauf wurden bei allen Patienten stärkere CPK-Aktivitätsschwankungen registriert, die jedoch keine Korrelation zum klinischen Verlauf zeigten.

Bei 3 Patienten wurden zweimal Muskelbiopsien durchgeführt. In keinem Fall fand sich ein Anhalt für frischen Muskelzellzerfall.

Die Wirkung und Nebenwirkungen der Corticosteroide werden diskutiert unter besonderer Beachtung der Steroid-Myopathie. Ebenso werden Vergleiche mit anderen Therapieversuchen angestellt.

Insgesamt können wir zeigen, daß aufgrund unserer Behandlungsform die Progredienz der D M P verlangsamt wird. Die Frage, ob dieses Ergebnis auch nur mit intensiver physikalischer Therapie erzielt werden kann, muß offen bleiben.

Krankengymnastik

Fallbeschreibungen

I. Fuß- und Beinmuskelkräftigung

Ausgangsstellung: Rückenlage, die Beine sind gestreckt.

1. Zehen einkrallen und strecken.
2. Zehen einkrallen und beim Strecken spreizen.
3. Füße hochziehen und fest herunterdrücken.

Die Übungen 1 - 3 können mit einem Fuß oder im Wechsel rechts oder links oder mit beiden Füßen gleichzeitig ausgeführt und durch leichten oder stärkeren Widerstand, den man in den Bewegungsweg legt, erschwert werden.

4. Fuß kreisen (in beide Richtungen)
5. Knie beugen und strecken (rechts, links)

5 a. die Ferse schleift dabei auf der Unterlage

5 b. die Ferse darf die Unterlage nicht mehr berühren.

6. Rechtes (linkes) Bein gestreckt heben und senken.
7. Rechtes (linkes) Bein beugen, Unterschenkel in die Höhe strecken und gestreckt herunterführen.
8. Rechtes (linkes) Bein gestreckt heben, im Knie beugen und auf die Unterlage zurückstrecken.
9. Rechtes (linkes) Bein nach außen abspreizen und wieder an das andere Bein heranführen.
10. Rechtes (linkes) Bein gestreckt nach innen und außen rollen.

Übung 9 und 10 kann eventuell auch mit beiden Beinen gleichzeitig ausgeführt werden.

Die Übungen 5 - 10 können ebenfalls durch Widerstand erschwert werden.

II. Bauchmuskelkräftigung

Ausgangsstellung: Rückenlage, die Beine sind gestreckt.

1. Aus der Rückenlage zum Sitz kommen (evtl. Hilfe an den Händen oder mit Armschwung).

2. Beide Beine anbeugen und an den Bauch heranziehen.
3. Die gestreckten Beine kopfwärts heben.
4. Den Oberkörper seitlich nach rechts (links) herunterziehen (mit der rechten (linken) Hand dabei am Oberschenkel seitlich herunterziehen).

Zur Erschwerung der Bauchmuskelarbeit kann man Oberkörper und Beine auch gleichzeitig arbeiten lassen:

4a. Man legt die rechte (linke) Hand in den Nacken und versucht mit dem Ellenbogen, bei Anheben des Oberkörpers und eines im Knie gebeugten Beines, das linke (rechte) Knie zu berühren.

III. Hand-, Arm- und Schultermuskelkräftigung

Ausgangsstellung: Rückenlage.

Ellenbogen sind gebeugt, Hände zeigen mit den Fingerspitzen zur Decke:

1. Finger beugen (Faustschluß) und strecken.
2. Finger spreizen und schließen.
3. Finger zur Faust schließen und beim Strecken spreizen.
4. Hände aneinanderlegen und nach allen Richtungen bewegen (hin und her, herauf und herunter, kreisen; dabei kann eine Hand der anderen Widerstand geben).

Arme liegen gestreckt neben dem Körper:

5. Rechten (linken) Arm im Ellenbogengelenk beugen und strecken.
6. Beugen des rechten (linken) Armes - dabei Faustschluß, Strecken des Armes - dabei Strecken der Finger.
7. Strecken und Beugen des Ellenbogens = Boxen in alle Bewegungsrichtungen: Vor, hoch, seitlich, nach hinten oben, nach vorne unten.
8. Rechten (linken) Arm gestreckt heben und senken.

9. Rechten (linken) Arm zur Seite heben und wieder an den Körper heranführen.
10. Mit dem im Ellenbogen gestreckten rechten (linken) Arm einen Schulterkreis ausführen.
11. Die Hände im Nacken sich berühren lassen und bei gebeugten Ellenbogen mit den Armen kreisen.
12. Die Hände im Nacken verschränken und darauf unter dem Rücken (Kreuzgegend) zusammen fassen.

Die Übungen 1 - 10 können mit einer Seite, im Wechsel rechts oder links und mit beiden Seiten gleichzeitig und gegen leichten oder schwereren Widerstand ausgeführt werden.

IV. Nacken-, Rücken- und Gesäßmuskelkräftigung

Ausgangsstellung: Bauchlage.

1. Kopf heben und wieder senken.
2. Hände im Nacken verschränken, Arme nach hinten oben spannen (Kopf kann dabei auch mit angehoben werden).
3. Mit dem rechten (linken) Arm, der gebeugt seitlich an den Körper angewinkelt ist, in verschiedene Bewegungsrichtungen boxen (vor - zur Seite usw.).

3a. Der Boden darf dabei berührt werden.

3b. Der Boden darf nicht mehr berührt werden.

4. Gesäßmuskeln anspannen (die beiden Gesäßhälften werden fest zusammengepreßt).
5. Das rechte (linke) Bein gestreckt nach hinten oben heben (etwa 10 - 15 cm) und wieder senken.
6. Das rechte (linke) Bein gestreckt zur Seite führen und wieder zurücklegen.

Außerdem müssen die flüssigen Übergänge

a) von der Bauch- zur Seitenlage und zurück
b) von der Rücken- zur Seitenlage und zurück
c) von der Bauch- in die Rückenlage und zurück
d) von der Rückenlage zum Sitz
   (Schneidersitz = mit gebeugten Beinen
   und Langsitz = mit gestreckten Beinen)
e) von der Bauchlage in den Vierfüßlerstand
f) vom Vierfüßlerstand zum Kniestand
g) vom Kniestand zum Stand

geübt werden.

In allen Ausgangsstellungen kann man auch mit Geräten (Keule, Stab, Ball etc.) arbeiten.

Wichtig sind auch die G a n g ü b u n g e n

1. Vorwärtsgehen
2. Rückwärtsgehen
3. Seitwärtsgehen mit Nachstellschritt
4. Seitwärtsgehen mit Übersetzen des Fußes
4a. der Fuß wird vorn übergesetzt
4b. der Fuß wird hinten übergesetzt
5. Gehen und dabei die Beine mit gebeugtem Knie hoch an den Bauch ziehen
6. Gehen im Paradeschritt (Beine im Wechsel gestreckt nach vorne hoch heben)
7. Zehengang
8. Fersengang
9. Zehen- und Fersengang im Wechsel
10. Abrollgang (den Fuß beim Vorwärtsgehen von der Ferse über den Außenrand zu den Zehenballen abrollen)
11. Gehen - Laufen - Hüpfen

Auch T r e p p e n s t e i g e n Ü b e n ist wichtig.

Vorübung:

a) von einem Stuhl aufstehen (hoher Stuhl, niedriger Stuhl, Schemel)

b) über kleine und größere Gegenstände (Ball, Stein, Stock) steigen

1. Treppe hochgehen (vorwärts, seitwärts)
2. Treppe heruntergehen (rückwärts, seitwärts)

Als S p i e l e sind geeignet:

Ballspiele im Sitzen auf der Erde, auf dem Hocker, im Stand und in der Fortbewegung (Gymnastikball - Medizinball).

Speziell für die Finger- und Handmuskulatur können alle Geschicklichkeitsspiele, Bastelarbeiten und Handarbeiten von großem Wert sein.

Zur Verbesserung der A t m u n g eignen sich alle Pusteübungen: Luftballon aufblasen, Watte oder Tischtennisball wegpusten, Seifenblasen wegpusten, Flöte oder Mundharmonika spielen.

Patient I

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Ein jüngerer Bruder ist gesund.

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 3000 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 18 Mon.
Kinderkrankheiten: Varicellen, Pertussis, Masern.

Mit 2 Jahren schwerfälliges Laufen
Mit 3 Jahren ausgeprägte Lendenlordose, Watschelgang
Mit 5 3/4 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 6 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

5 3/4 Jahre alter Patient Größe: 115 cm Gewicht: 22 kg

1. Statische Funktionen: Läuft frei, richtet sich in "typischer" Weise auf, Lendenlordose.
2. Knochen und Gelenke: Aktiv und passiv frei beweglich.
3. Muskulatur: Geringe Hypotonie der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur.
4. ZNS: Alle MER schwach auslösbar.

Klinische B e h a n d l u n g
Krankengymnastik

Gabe von Urbason	2 mg/kg KG/die	58 Tage
intermittierend	2 mg/kg KG	20 Tage

(intermittierend = 4 Tage Medikamente, 3 Tage Pause)

A m b u l a n t

Krankengymnastik	
unregelmäßig	Juli 66 bis Jan 67
2 x wöchentlich	Jan 67 bis Sept 67
keine	Sept 67 bis Dez 67
unregelmäßig	Dez 67 bis März 68
3 x wöchentlich	März 68 bis März 69
keine	März 69 bis Nov 71
Massage 1 x/Woche	Nov 71 bis März 72

Cortison-Gaben:	
intermittierend 1,5 mg/kg KG Urbason	Juli 66 bis Dez 67
intermittierend 1,0 mg/kg KG Urbason (unregelmäßig)	Dez 67 bis März 68
unregelmäßig	März 68 bis Juni 68
keine Medikamente	Juni 68 bis Sept 68
intermittierend 1 mg/kg KG Urbason	Sept 68 bis März 69
keine Medikamente	März 69 bis Okt 69
1 mg/kg KG Urbason	Okt 69 bis Juni 70
keine Medikation	Juni 70 bis Nov 71

CPK-Werte (in mU/ml):
1966: Juli 315, Okt 234, Dez 189
1967: Juni 59, Juli 111, Okt 365
1968: März 38, Dez 159
1969: März 35, Juni 57, Okt 31, Dez 30
1970: April 35, Juni 46, Nov 23
1971: März 27
1972: März 77

Kuraufenthalte: 1971 6 Wochen

K l i n i k a u f n a h m e zur Muskelbiopsie.
Entnommener Muskel: Triceps surae
Histologischer Befund: Das kleine Excisionspräparat zeigt eine diffuse Verteilung der Muskelveränderungen. Es ist zu einer Abrundung der Einzelfasern, zu erheblichen Kaliberschwankungen - einerseits völlig atrophische und andererseits hypertrophische Fasern - und zu einem weitgehenden Verlust der Querstreifung gekommen. Das Bindegewebe ist gewuchert und dürfte etwa 20 % des Gewebes auf dem Präparat ausmachen. Auffallend ist die verhältnismäßig geringe Kernvermehrung und Kernreihenbildung.

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Juli 66	Infekt der oberen Luftwege, häufiges Erbrechen
Dez 66	Bettruhe wegen Virusinfekt
Jan 67	Infekt mit Fieber, Erbrechen, Laufen schlechter, Treppensteigen nicht mehr möglich
März 67	Rö: Knochenalter entsprechend, keine Osteoporose, Hohl- und Spitzfußbildung bds.
Juli 67	Häufig Übelkeit, fällt oft hin
Okt 67	Pertussis, danach schlechter im Laufen, häufig Kopfweh
März 68	Gehen nicht mehr möglich
März 69	Anschaffung eines Rollstuhles, bis jetzt im Kinderwagen gefahren, keine Kraft mehr in den Armen
Juni 70	Rückenmuskulatur wird schwächer, Adipositas
April 71	Bronchitis

Patient II,1

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Vater gesund, Mutter Adipositas, Hypertonie.
1 Großonkel mütterlicherseits mit 24 Jahren an fortschreitender Muskelerkrankung gestorben.
1 Bruder klinisch gesund.
1 Bruder leidet ebenfalls an progressiver Muskeldystrophie.

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 2250 g.
Neugeborenenzeit: Habe schlecht getrunken.
Erstes Laufen: 18 Mon.
Kinderkrankheiten: Varizellen.

Mit 2 Jahren schwerfälliges Laufen, Lendenlordose, Watschelgang
Mit 3 Jahren Verdacht auf Hüftluxation in auswärtiger Klinik, Einlagen verordnet, progrediente Verschlechterung.
Mit 6 Jahren Treppensteigen nicht mehr möglich, wesentliche Verschlechterung des Zustandes
Mit 7 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 6 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

6 11/12 Jahre alter Patient Größe: 115,5 cm Gewicht: 22,5 kg

1. Statische Funktionen: Lendenlordose, Watschelgang, Pat. kann sich nicht allein aufrichten, er klettert in typischer Weise an sich hoch oder nimmt fremde Hilfe in Anspruch.

2. Knochen und Gelenke: Passiv frei beweglich, Hüfte und Knie aktiv nur begrenzt beweglich, leichter Spitz-Hohlfuß bds.

3. Muskulatur: Grobe Kraft in den Armen leicht vermindert, Pseudohypertrophie der Waden, grobe Kraft der Beine stark vermindert.

4. ZNS: PSR rechts sehr schwach, links schwach auslösbar, ASR bds. schwach auslösbar, sonst kein patholog. Reflexverhalten, Trendelenburg'sches Phänomen positiv.

5. Pathologica: Beide Hoden im Leistenkanal tastbar
CPK = 109 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g
Krankengymnastik täglich
Gabe von Prednisolon 2 mg/kg KG/die 52 Tage Antibiotica-
1 mg/kg KG/die 23 Tage schutz
bei Entlassung intermittierend 1 mg/kg KG

A m b u l a n t
Krankengymnastik
regelmäßig Sept 64 bis April 65
keine April 65 bis Juni 65
regelmäßig Juli 65 bis Febr 66
keine März 66 bis März 67
regelmäßig April 67 bis Juli 67
keine Gymnastik seit Juli 67

Cortison-Gaben:
intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon August 64 bis April 65
keine Medikamente Mai 65 bis Juni 65
intermittierend 2 mg/kg KG Prednisolon Juli 65 bis Okt 65
intermittierend 0,75 mg/kg KG Prednisolon Nov 65 bis Febr 66
keine Medikamente März 66
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl- April 66 bis Sept 66
prednisolon
keine Medikamente mehr ab Sept 66

CPK-Werte (in mU/ml):
1964 April 100, August 5 und 50, Okt 160
1965 Mai 120, Juni 90, Dez 45
1966 Mai 175, Sept 110
1967 Jan 225, März 175, Juli 100
1970 Nov 28

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:
Nov 65 Verschlechterung des Laufens
Dez 65 Rollstuhl, ausgeprägte Adipositas, leichter Infekt
Mai 66 EKG: Verdacht auf Myocardschaden
Sept 66 Kein Cortison mehr, Cedilanid-Gabe 0,5 mg = 0,01 mg/kg
Jan 67 Prätibiale Oedeme. EKG: Erregungsrückbildungsstörung (Myocardschaden)
Mai 67 Rö: Keine Osteoporose
Juli 67 Infekt der oberen Luftwege
Nov 70 Rollstuhl, kann sich allein nicht fortbewegen, kann sich im Bett nicht herumdrehen, ißt allein, bekommt Laevadonin-Spritzen und E-Vicotrat-Tabletten.

Patient II,2

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Siehe Patient II,1

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 3250 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 18 Mon.
Kinderkrankheiten: Varizellen

Mit 9 Mon. allein sitzen
Mit 14 Mon. noch nicht allein stehen, erstmals Vorstellung in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne mit 14 Mon. gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

1 2/12 Jahre alter Patient Größe: 72 cm Gewicht: 7600 g

1. Statische Funktionen: Patient steht mit Unterstützung, sitzt frei
2. Knochen und Gelenke: Schädel normal konfiguriert, keine Bewegungseinschränkungen
3. Muskulatur: Leichte Pseudohypertrophie der Waden, grobe Kraft nicht vermindert
4. ZNS: Physiologischer Reflexstatus
5. Pathologica: CPK = 149 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g
Krankengymnastik täglich
Gabe von Prednisolon 2 mg/kg KG/die 40 Tage Antibiotica-
1 mg/kg KG/die 14 Tage schutz
bei Entlassung 1 mg/kg an 4 Tagen in der Woche
Muskelbiopsie: Entnommener Muskel: Musc. quadriceps.
Histologischer Befund: Die einzelnen Muskelfasern zeigen starke Kaliberschwankungen. An einigen Stellen völliger Untergang der Muskelfasern. Dort nur noch Kernanhäufungen. Vermehrung der Sarkolemmkerne gering, fast keine Binnenkerne vorhanden. Keine felderförmige Anordnung der Schädigungen.

A m b u l a n t
Krankengymnastik

regelmäßig	Sept 64 bis April 65
keine	April 65 bis Juni 65
regelmäßig	Juni 65 bis Febr 66
unregelmäßig	März 66 bis August 66
keine	Sept 66 bis März 67
regelmäßig	April 67 bis Juli 67
keine	seit Juli 67

Cortison-Gaben:

intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon regelmäßig	August 64 bis Sept 64
intermittierend 2 mg/kg KG Prednisolon regelmäßig	Okt 64 bis April 65
keine Medikamente	im Mai 65
regelmäßig	Juni 65 bis März 66
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon unregelmäßig	April 66 bis Juli 67
keine Medikamente	seit Juli 67

CPK-Werte (in mU/ml):
1964: Mai 170, August 25, Sept 90
1965: Mai 90, Okt 160
1966: März 737, Juni 300, August 350
1967: März 340, Juli 200
1970: Nov 46

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Sept 64	Läuft an der Hand, leichter Infekt der oberen Luftwege
Okt 64	Läuft allein mit 18 Mon.
April 66	Grippaler Infekt
Mai 66	Rö: Knochenalter um 1 Jahr retardiert, EKG o.B.
Juli 66	Infekt der oberen Luftwege, Abstützen am Oberschenkel
März 67	Gastroenteritis. Rö: Keine Osteoporose
Juli 67	EKG o.B., nicht mehr so häufiges Abstützen
Nov 70	Gleiche Therapie wie Bruder, Treppensteigen mühsam, Watschelgang, leichter Spitzfuß, krabbelt an sich hoch, Schwäche im Schultergürtel

Patient III

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund.
1 ältere Schwester gesund.
1 jüngerer Bruder gesund.

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 2700 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 18 Mon.
Kinderkrankheiten: Masern, Mumps, Varicellen und öfters
Otitis media

Mit 3 Jahren Treppensteigen nur mit Mühe möglich, er zog sich an dem Geländer hoch, Patient fiel häufig hin
Mit 5 Jahren Lendenlordose, Watschelgang, Aufrichten aus dem Liegen in typischer Weise, Spitzfuß bds.
Mit 7 Jahren Aufrichten und Treppensteigen unmöglich, seitdem Behandlung mit Vit. E, 1 Tabl./die und Primobolan, 2 Tabl./die
Mit 9 Jahren kann der Patient nicht mehr allein laufen, Rollstuhl, Atrophie des Schultergürtels
Mit 10 Jahren Kniegelenkskontrakturen, leichte Hüftgelenkskontraktur, Spitzfußstellung
Ab 10. Lebensjahr rasche Verschlechterung des Leidens
Mit 13 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 7 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

13 1/12 Jahre alter Patient Gewicht: 25,2 kg

1. Statische Funktionen: Kann sich nicht allein auf den Bauch drehen, Beine nicht aktiv beweglich, Schultergelenke begrenzt beweglich.

2. Knochen und Gelenke: Starke Thoraxdeformierung mit Kyphose und Skoliose nach li., Trichterbrust, Knie- und Fußgelenke kaum beweglich, in Beugestellung fixiert. Hüftgelenke mäßig beweglich. Schultergelenke mäßig bewegungseingeschränkt, Ellbogen- und Handgelenke frei, wurmartige Bewegung der Finger.

3. Muskulatur: des Schulter- und Beckengürtels stark atrophisch und hypoton, grobe Kraft deutlich vermindert.

4. ZNS: ASR und TSR bds. auslösbar, übrige Reflexe nicht auslösbar.

5. Pathologica: EKG: Mäßige Erregungsrückbildungsstörung.
Kryptorchismus
Verwaschene Sprache, Speichelstein rechte Wange
CPK = 68 mU/ml

A m b u l a n t

Krankengymnastik	
regelmäßig	Dez 68 bis Jan 69
keine	Jan 69 bis Mai 69
regelmäßig	Mai 69 bis Dez 69
keine	Dez 69 bis Juni 70

Cortison-Gaben:

intermittierend 2 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Juni 68 bis Dez 68
alternierend (Mo-Mi-Frei) 2 mg/kg KG	Dez 68 bis März 69
keine Medikamente	März 69 bis April 69
alternierend 1 mg/kg KG	April 69 bis Jan 70
keine Medikamente	Jan 70 bis April 70

CPK-Werte (in mU/ml)
1968: Juni 68, Juli 73, Sept 10, Dez 24
1969: Juni 8
1970: Mai 25

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Dez 68	Leichte Rhinitis
April 69	Akne vulgaris, leichter Infekt
Juni 69	Infekt der oberen Luftwege, mäßige Akne
Jan 70	Grippe, Atemnot, seitdem geht es schlechter
9.6.70	Exitus letalis durch Herz- und Kreislaufversagen (nach Angaben des Vaters).

Patient IV

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund.
Eine Großmutter väterlicherseits sei "nervenkrank", könne jetzt (60 Jahre alt) immer schlechter laufen

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 3800 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 15 Mon.
Kinderkrankheiten: Masern, Pertussis

Mit 9 Mon. schwerfälliges Laufen an der Hand
Mit 1 3/4 Jahren Einlagen, Massage
(mehrere Vorstellungen in auswärtigen Kliniken)
Mit 5 Jahren Schwierigkeiten beim Aufstehen aus der Hocke, kletterte an sich selbst hoch, indem er sich an Oberschenkeln abstützt
Mit 5 1/2 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 6 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

5 1/2 Jahre alter Patient Größe: 112,5 cm Gewicht: 22,3 kg

1. Statische Funktionen:	Läuft frei, richtet sich in typischer Weise auf, Lendenlordose.
2. Knochen und Gelenke:	Aktiv und passiv frei beweglich.
3. Muskulatur:	Geringe Hypotonie der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur, Pseudohypertrophie der Waden.
4. ZNS:	Armreflexe schwach auslösbar bds., Beinreflexe gut auslösbar bds..
5. Pathologica:	Herz: Holosystolisches Geräusch mit p.m. über Spitze, doppelter II. Ton. Kryptorchismus.

Klinische B e h a n d l u n g
Krankengymnastik täglich
Gabe von 6-Methyl-prednisolon 2 mg/kg KG/die 58 Tage
intermittierend 2 mg/kg KG 19 Tage

A m b u l a n t
Krankengymnastik
regelmäßig Okt 66 bis Mai 72

Cortison-Gaben:
intermittierend 2 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon Okt 66 bis Juli 67
alternierend 1,5 mg/kg KG 6- Methyl-prednisolon Juli 67 bis Mai 72

CPK-Werte (in mU/ml):
1966: Juni 234, 500, 714; Juli 200, 379; August 21, 47
1967: März 360, Juni 100, 200, 34; Okt 620
1968: Juni 31, Okt 344, Dez 550
1969: März 123, Juni 123, Sept 233, Dez 51
1970: April 200, Juli 61, Nov 69
1971: März 140, Mai 68, Juli 34
1972: März 589, Mai 449

Kuraufenthalte: 1968 6 Wochen
1971 6 Wochen (keine Gymnastik, kein Schwimmen)

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Okt 66	Muskelkraft gebessert, Cushing-Facies
März 67	sei weniger infektanfällig
Mai 67	Treppensteigen fast normal
Aug 67	Gastroenteritis
Okt 67	Rhinitis, Durchfälle, Cushing-Facies
Dez 67	Rhinitis
März 68	Muskelbiopsie (Narkosezwischenfall)
Juni 69	leichter Infekt der oberen Luftwege EKG: Normal
April 70	Rö: Leichte Osteoporose (Handwurzel)
Nov 70	Rhinitis, Treppensteigen etwas schlechter
Mai 71	Sturz mit Fahrrad, keine Commotio, stellt Füße beim Laufen nach innen

Patient V

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Eine ältere und eine jüngere Schwester sind gesund.

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 3200 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 16 Mon.
Kinderkrankheiten: Masern, Pertussis.

Mit 3 Jahren X-Beinstellung
Mit 6 Jahren Schwierigkeiten beim Treppensteigen, zieht sich am Geländer hoch, beim Aufstehen Abstützen auf den Oberschenkeln, klettert an sich hoch
Mit 7 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 7 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

7 4/12 Jahre alter Patient Größe: 118 cm Gewicht: 20 kg

1. Statische Funktionen: Läuft frei, Watschelgang, Lendenlordose.
2. Knochen und Gelenke: Frei beweglich, keine Kontrakturen.
3. Muskulatur: Schwach ausgebildet und hypoton an Beinen, Pseudohypertrophie der Waden, grobe Kraft vermindert.
4. ZNS: PSR bds. nicht auslösbar, ASR bds. auslösbar, Armreflexe auslösbar.
5. Pathologica: Herz: Systolicum über der Pulmonalis, nicht lageabhängig. CPK = 57 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g
Krankengymnastik täglich
Gabe von Prednisolon 2 mg/kg KG/die 65 Tage
1 mg/kg KG/die 2 Tage
0,5 mg/kg KG/die 10 Tage
anschließend intermittierend
Antibiotica-schutz

A m b u l a n t	
Krankengymnastik	
3 x wöchentlich	Okt 64 bis Juli 65
keine	Juli 65 bis Nov 65
3 x wöchentlich	Dez 65 bis Jan 67
keine	Feb 67
unregelmäßig	März 67 bis April 67
keine	April 67 bis März 68
täglich	März 68 bis Juni 68
keine	Juni 68 bis Okt 68
1 x wöchentlich	Okt 68 bis Nov 71

Cortison-Gaben:	
intermittierend 2 mg/kg KG Prednisolon	Okt 64 bis März 66
intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon	März 66 bis Jan 67
keine Medikamente	Jan 67 bis Juni 67
intermittierend 0,75 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Juni 67 bis Dez 68
alternierend 0,5 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Dez 68 bis Nov 70

Aufenthalt in auswärtiger Klinik: Jan 67 bis Mitte Feb 67

Es wurde eine Infusionsbehandlung durchgeführt:
1 Infusion pro Tag, etwa für 7 Stunden bettlägerig.
5 Infusionen pro Woche während 6 Wochen, zusätzlich krankengymnastische Behandlung. Weiterhin wurden täglich 2 x 1 Tabl. Ephynal (Vit. E à 100 mg) gegeben (zu Hause weiter) und Dianabol-Tropfen, 2 x 15 Tr/die 2 x 4 Wochen lang (Mitte Feb bis Mitte März und Mitte April bis Mitte Mai).

CPK-Werte (in mU/ml):
1964: Juli 57, 210, 204, 100, 80, 65, 35, 11; Sept 64, Okt 32, Nov 11, Dez 69
1965: April 103, Juli 40, Dez 80
1966: März 235, August 30, Okt 100, Dez 150
1967: Juli 100
1968: April 90, Okt 211, Dez 90
1969: März 47, Juli 36, Dez 115
1970: Juni 30, Okt 35
1971: März 84, Nov 19

Erneute Kliniksaufnahme zur Muskelbiopsie:
Entnommener Muskel: Musc. gastrocnemius li.

Histologischer Befund: Im exzidierten Muskelgewebe findet sich eine Abrundung der Einzelfasern, mäßige Kaliberschwankungen und geringe Vermehrung der Sarkolemmkerne, die Veränderungen sich diffus über das Gewebe verteilt. Stärkere Ersatzwucherung bindegewebiger Anteile, sie macht etwa 25 % aus.

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Dez 64	Leichte Rhinitis, rasche Ermüdbarkeit
April 65	Grippaler Infekt
Nov 65	Treppensteigen fast normal
Dez 65	Infekt der oberen Luftwege, danach Treppensteigen schlechter
März 66	Rhinitis, Hände können nicht aktiv dorsalflektiert werden. EKG: o.B.
Dez 66	Rhinitis, Laufen schlechter
Feb 67	Kann nicht mehr stehen
Juni 67	Kann wieder mühsam laufen
Nov 67	Läuft nicht mehr, steht noch, Rollstuhl
März 68	Nagelbettentzündung re., Nagel extrahiert, Infekt der oberen Luftwege, steht nicht mehr, Hohl-Spitzfußstellung bds., Adipositas, beginnende Armhypotonie
Dez 68	Nagelbettentzündung li., Nagel entfernt
Juli 69	Rö: Leichte Osteoporose, Calcium-Tabletten. EKG: Linkstyp, neg. T-Wellen (biphasisch) in den Brustwandableitungen (noch kein Myokardschaden)
Okt 69	Nagelbettentzündung
April 70	Distorsion des li. Kniegelenkes. Rö: Deutliche Osteoporose.
Juni 70	Rhinitis
März 71	Leichte Rhinitis, Cushing-Facies, Adipositas
Jan 72	Exitus letalis (Mitteilung der Eltern: Pneumonie nach unfallbedingter Oberschenkelhalsfraktur)

Patient VI

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund.

Eigene Anamnese:
Schwangerschaft normal. Geburt: Sectio caesarea. Geburtsgewicht 3650 g.
Neugeborenenzeit: Neugeborenenikterus, keine Bilirubinbestimmung,
kein Austausch. Erstes Laufen: 24 Mon.
Kinderkrankheiten: Pertussis, häufig Angina.

Patient zeigte immer unsicheren Gang, Lendenlordose, Hochziehen am Treppengeländer
Mit 3 Jahren Substrat-Therapie, Krankengymnastik, Bewegungsbäder
Mit 6 Jahren Behandlung mit Ephynal und Inosit
Mit 7 Jahren Laevodosin, Primobolan 1 Jahr lang
Mit 8 Jahren läuft Patient nicht mehr
Mit 9 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
Diagnose DMP Typ Duchenne im Alter von 3 Jahren gestellt

Klinischer Aufnahmebefund:

9 1/4 Jahre alter Patient Gewicht: 33,2 kg

1. Statische Funktionen:	Steht und geht nicht, Skoliose der unteren BWS und oberen LWS.
2. Knochen und Gelenke:	Frei beweglich, außer Fußgelenken.
3. Muskulatur:	Leichte Kraftverminderung in den Armen, atrophische und hypotone Muskulatur der Beine, grobe Kraft vermindert, Hohl-Spitzfußstellung bds., Pseudohypertrophie der Waden.
4. ZNS:	Alle Muskeleigenreflexe nicht auslösbar.

Klinische Behandlung

Krankengymnastik täglich		
Gabe von 6-Methyl-prednisolon	2 mg/kg KG/die	35 Tage
intermittierend	2 mg/kg KG	24 Tage

Ambulant
Krankengymnastik
regelmäßig Okt 68 bis Juli 72

Cortison-Gaben:

alternierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Okt 68 bis Mai 69
keine Medikamente (Cushing-Symptome)	Mai 69 bis Sept 69
alternierend 0,5 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Sept 69 bis Nov 70
keine Medikamente	seit Nov 70

CPK-Werte (in mU/ml):
1968: Mai 101, 41, 12, 7, 1, 9; Sept 19, Okt 32, Dez 32
1969: März 13, Juni 15
1970: April 30, Juni 43, Okt 19, Dez 12
1971: März 33, Juli 18
1972: März 61, Juli 31

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Okt 68	Luftnot, leichter Infekt
Dez 68	Grippaler Infekt
März 69	Masern und Pneumonie, danach Verschlechterung des Zustandes
Juni 69	Cushing-Facies, Büffelnacken, bessere Durchblutung der Beine
Sept 69	Kraftminderung in den Armen
April 70	klagt über kalte Füße, in der Umgebung Pocken-Epidemie
Dez 70	häufig Infekte der oberen Luftwege, Erbrechen Diarrhoe
März 71	Infekt und Diarrhoe, Blutbild o.B.
Juli 72	Füße besser durchblutet

Patient VII

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Eine jüngere Schwester gesund.
Ein Cousin des Patienten ebenfalls an progressiver Muskeldystrophie erkrankt (gemeinsame Großmutter mütterlicherseits)

E i g e n e A n a m n e s e:
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 3700 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 16 Mon.
Kinderkrankheiten: Varizellen, Masern, häufig Angina

Im 1. Jahr schlechtes Stehen, auffallende Schwäche in den Beinen
Mit 5 Jahren in auswärtiger Klinik Therapieversuch mit Gymnastik und Glykokoll-Pulver, kein Erfolg
Mit 10 Jahren ambulant auswärts, Vitamin-Spritzen, Weizenkeimöl und Massage
Mit 11 Jahren deutliche Verschlechterung der Muskelkraft, kann nur noch mit Hilfe der Arme Treppen steigen, kann sich kaum aufrichten
Mit 11 Jahren erstmals Vorstellung in der Universitäts-Kinderklinik Marburg

D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 5 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

11 1/2 Jahre alter Patient Größe 148 cm Gewicht 44,8 kg

1. Statische Funktionen: Extreme Lendenlordose, Watschelgang, Aufrichten nur am Stamm oder an Gegenständen möglich.

2. Knochen und Gelenke: Bewegungseinschränkung in beiden Hüftgelenken, beginnender Spitzfuß re., re. Sprunggelenk bewegungseingeschränkt, übrige Gelenke frei beweglich.

3. Muskulatur: An den Beinen Muskeltonus und grobe Kraft stark vermindert, ebenfalls an den Armen, Pseudohypertrophie der Waden.

4. ZNS: ASR bds. auslösbar, PSR und BSR bds. nicht auslösbar.

5. Pathologica: CPK = 39 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g
Krankengymnastik und Schwimmen täglich

Gabe von Prednisolon	2 mg/kg KG/die	14 Tage	Antibioticaschutz
	1,5 mg/kg KG/die	28 Tage	
	0,5 mg/kg KG/die	10 Tage	
Entlassung	0,5 mg/kg KG/die		

Muskelbiopsie: Entnommener Muskel: Musc. quadriceps re.

Histologischer Befund:
Auf dem Querschnitt abgerundete Muskelfasern von unterschiedlichsten Kalibern. Vereinzelte hypertrophe Fasern, weitgehend atrophische Fasern. Zwischen den Muskelbündeln liegen breite Bindegewebssepten und flächenhaft angeordnetes Fettgewebe. Auf Längsschnitten Vermehrung der Sarkolemmkerne und in den Muskelfasern Binnenkerne. Die Querstreifung ist weitgehend verlorengegangen.

A m b u l a n t
Krankengymnastik
täglich Feb 64 bis August 64

Cortison-Gaben:

Täglich 0,5 mg/kg KG Prednisolon	August 63 bis Sept 63
Täglich 1 mg/kg KG Prednisolon	Sept 63 bis Okt 63
Intermittierend 0,5 mg/kg KG Prednisolon	Okt 63 bis März 64
Intermittierend 0,75 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	März 64 bis Juli 64

CPK-Werte (in mU/ml):
1963: April 40, Juli 5, August 10, Dez 20
1964: April 30, Sept 10
1968: Juli 40

Kuraufenthalte: 1964 4 Wochen

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Sept 63	Schwindel, Erbrechen, Cushing-Facies, Rö: Leichte Osteoporose
Dez 63	Adipositas
Feb 64	Fuß verstaucht li., Laufen verschlechtert
März 64	Anfall von Atemnot nach vorausgegangenen Herzschmerzen, die in die li. Axilla ausstrahlten
April 64	Treppensteigen unmöglich
Juni 64	Während Kuraufenthaltes Cortison abgesetzt, kann nicht mehr laufen, Rollstuhl
Juni 67	Achillessehnen - Z-Plastik bds
Juli 68	Adipositas, verwaschene Sprache

Seit Juni 64 keine regelmäßigen Kontrollen mehr

Patient VIII

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Eine jüngere Schwester gesund.

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 4000 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 17 Mon.
Kinderkrankheiten: Masern, Parotitis epidemica

Mit 3 Mon. Hüftdysplasie, Spreizhose bis zum 8. Monat
Mit 19 Mon. Infraktion des li. Schienbeines, 6 Wochen Gips, gut geheilt.
Patient sei immer vorsichtig gelaufen, fiel häufig hin, lief nie gern lange

Mit 3 Jahren leichte Lendenlordose, Treppensteigen fällt schwer, immer langsame Bewegungen
Mit 4 Jahren auswärts Krankengymnastik und Bobat'sche Gymnastik, kein Erfolg
Mit 5 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 5 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

5 Jahre alter Patient Größe: 122 cm Gewicht: 21,7 kg

1. Statische Funktionen: Läuft frei, Watschelgang, Lendenlordose, Aufrichten in typischer Weise

2. Knochen und Gelenke: Bewegungseinschränkung beider Sprunggelenke in Dorsalflektion, Scapulae alatae

3. Muskulatur: Hypoton, mäßige Pseudohypertrophie der Waden, Knick-Senk-Spreizfüße, grobe Kraft vermindert

4. ZNS: Reflexe lebhaft auslösbar

5. Pathologica: CPK = 49 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g
Krankengymnastik täglich
Gabe von 6-Methyl-prednisolon 1,5 mg/kg KG/die 6 Tage
1,0 mg/kg KG/die 7 Tage
2,0 mg/kg KG/die 10 Tage
dann intermittierend 2,0 mg/kg KG 21 Tage
1,5 mg/kg KG 8 Tage

A m b u l a n t
Krankengymnastik
2 x / Woche Unterwassermassage und Krankengymnastik Feb 69 bis April 69
1 x / Woche Krankengymnastik regelmäßig April 69 bis Juli 72

Cortison-Gaben:
intermittierend 2 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon Feb 69 bis Juli 72

CPK-Werte (in mU/ml):
1968: Sept 20, 49; Okt 300, 177; Nov 100, Dez 35, 30
1969: Feb 159, April 164, Okt 125
1970: Jan 93, April 158, Juli 141, Nov 114
1971: Juli 52, Okt 40
1972: März 32, Juli 386

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

April 69	Nasenfurunkel, läuft besser
Juli 69	Treppensteigen noch sehr mühsam, zieht sich am Geländer hoch. EKG: o.B. Rö: Keine Osteoporose
Sept 69	Infekt der oberen Luftwege, Magenschmerzen, leichte Cushing-Facies, Fahrradfahren jetzt besser
Juli 70	Treppensteigen besser geworden
Mai 71	Bronchitis, Furunkel re. Bein, stottert sehr
März 72	Häufig Bronchitiden, Treppensteigen wieder verschlechtert

Kuraufenthalte: 1970 6 Wochen keine krankengymnastische Betreuung

Patient IX

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Eine jüngere Schwester gesund.

E i g e n e A n a m n e s e:
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 3500 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 18 Mon.
Kinderkrankheiten: Pertussis

Mit 2 Jahren Lendenlordose
Mit 3 Jahren unsicherer Gang, sackte nach einigen 100 m in sich zusammen, mußte getragen werden, fiel häufig hin
Mit 4 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg, seitdem regelmäßig krankengymnastische Behandlung
Mit 8 Jahren erneute Vorstellung des Kindes zur klinischen Aufnahme
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 4 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

7 1/2 Jahre alter Patient Größe: 117,5 cm Gewicht: 20,1 kg

1. Statische Funktionen: Läuft frei, Watschelgang, Lendenlordose, Treppensteigen sehr erschwert, Aufrichten in typischer Weise

2. Knochen und Gelenke:	Starke Skoliose, Gelenke frei beweglich
3. Muskulatur:	Deutliche Hypotonie und Atrophie, mäßige Pseudohypertrophie der Waden
4. ZNS:	PSR bds.: Tastbare Kontraktion, keine Bewegung auslösbar. ASR bds. auslösbar, Armreflexe bds. schwach auslösbar.
5. Pathologica:	CPK = 64 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g :
Krankengymnastik täglich

Gabe von Prednisolon	2 mg/kg KG/die	30 Tage
	1 mg/kg KG/die	45 Tage
intermittierend	1 mg/kg KG	17 Tage
Umstellung auf 6-Methyl-prednisolon	1 mg/kg KG	16 Tage

Muskelbiopsie: Entnommener Muskel: Musc. glut. max.
Histologischer Befund: Im excidierten Muskelgewebe ist ein weitgehender Gewebsersatz durch Bindegewebe eingetreten. Im Querschnitt zeigen Muskelfasern unterschiedliches Kaliber, Querstreifung nicht mehr zu erkennen, Veränderungen nicht felderförmig.

A m b u l a n t :
Krankengymnastik

Keine	Juni 64 bis Juni 65
Regelmäßig	Juni 65 bis August 65
Keine	August 65 bis Nov 65
Regelmäßig	Nov 65 bis Dez 65
Unregelmäßig	Jan 66 bis Sept 66
Keine	Sept 66 bis Jan 68
Unregelmäßig	Jan 68 bis Juni 69
Regelmäßig	Juni 69 bis Juli 71

Cortison-Gaben:

intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon	Juni 64 bis Okt 64
intermittierend 2 mg/kg KG Prednisolon	Okt 64 bis Nov 65
intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon	Nov 65 bis März 66
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	März 66 bis Nov 67
intermittierend 0,75 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Nov 67 bis Jan 69
alternierend 0,75 mg/kg KG Urbason	Jan 69 bis Juni 69
alternierend 0,5 mg/kg KG Urbason	Okt 69 bis Juli 70

Seit Juli 70 keine Medikamente

CPK-Werte (in mU/ml):
1964: Jan 10, Juni 138, August 100, Dez 20
1965: August 80, Dez 37
1966: März 225, Mai 72, Juni 31, 13; Dez 100
1967: April 158, Sept 40, Nov 38
1968: Feb 40, Nov 70
1969: Jan 199, Okt 35
1970: Jan 23, Juli 35
1971: Jan 17

Erneute Kliniksaufnahme:
März 68 zur Muskelbiopsie: Entnommener Muskel: Musc. gastrochemius li.
Histologischer Befund: Bindegewebsanteil: Ca. 1/3 in dem Präparat, typische Veränderungen im Sinne einer Muskeldystrophie.

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:
Okt 64 Erkältung
Juni 65 Husten
Nov 65 Seit Wochen immer sonntags Erbrechen
Dez 65 Eitrige Konjunktivitis, Laufen schlechter
März 66 Treppensteigen sehr mühevoll
April 66 Gesäßfurunkel
Juni 66 Schmerzen im li. Oberarm
August 66 Laufen verschlechtert
Dez 66 Treppensteigen unmöglich
April 67 Läuft nur noch wenig. EKG: Normal
Mitte April 67 sei der Patient plötzlich zusammengesunken und habe nicht mehr laufen können
Juni 67 Kontrakturen an den Fußgelenken
Sept 67 Läuft und steht nicht mehr
Okt 67 Aufnahme in ein Heim für Körperbehinderte
Juni 68 Armkraft vermindert, Cushing-Facies und Stammfettsucht
Rö: Leichte Osteoporose der Handwurzel, Herzschatten verbreitert. EKG: Linkstyp, keine pathologischen Befunde
März 69 Ausschlag am ganzen Körper
Okt 69 Beweglichkeit stark verschlechtert
Juli 71 Femurfraktur li., nur noch im Bett, Adipositas

Patient X

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Ein älterer Bruder gesund.

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 3700 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 15 Mon.
Kinderkrankheiten: Masern, Pertussis

Mit 3 Jahren langsame Bewegungen, unsicherer Gang, Lendenlordose, Aufrichten aus der Hocke durch Abstützen an den Oberschenkeln
Mit 6 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 6 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

5 3/4 Jahre alter Patient Größe: 114,5 cm Gewicht: 18,7 kg

1. Statische Funktionen: Läuft frei, unsicher schwankend, Lendenlordose, Aufrichten in typischer Weise, Senkfüße
2. Knochen und Gelenke: Frei beweglich
3. Muskulatur: Schwach ausgebildet und hypoton an den Beinen, Pseudohypertrophie der Waden
4. ZNS: Armreflexe nicht auslösbar. PSR und ASR bds. schwach auslösbar. Chvostek 3:positiv
5. Pathologica: Große Lymphknoten tastbar im re. Kieferwinkel und axillär, Tonsillen gerötet, zerklüftet, ohne Belag. CPK = 245 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g :
Krankengymnastik täglich
Gabe von 6-Methyl-prednisolon 2 mg/kg KG/die 55 Tage Antibioticaschutz anschließend intermittierend

A m b u l a n t
Krankengymnastik
regelmäßig Juni 66 bis Juli 69

Cortison-Gaben:
intermittierend 1,5 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon Juni 66 bis Okt 68
alternierend 1,5 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon Okt 68 bis Juli 69
alternierend 1,0 mg/kg KG Urbason Juli 69 bis Juni 72

CPK-Werte (in mU/ml):
1966: Feb 160, 290, 90; April 17, Juni 150, August 19,
Okt 221, Dez 91
1967: März 57, August 91, Okt 165
1968: Juni 113, Dez 199
1969: März 50, Juni 50, Sept 34, Dez 23
1970: April 82, Juli 51, Nov 41
1971: Jan 46, Juli 27
1972: März 213, Juni 195

Kuraufenthalte: 1968 6 Wochen
1971 6 Wochen

Erneute Kliniksaufnahme: März 68: Muskelbiopsie:
Entnommener Muskel: Musc. gastrocnemius li.
Histologischer Befund: Im excidierten Muskelgewebe findet sich eine Abrundung der Einzelfasern, mäßige Kaliberschwankungen, geringe Vermehrung der Sarkolemmkerne. Die Veränderungen sind diffus über das Gewebe verteilt. Das eingelagerte Fettgewebe macht nur ca. 10 % des Gesamtquerschnitts aus.

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:
Okt 66 Infekt der oberen Luftwege
Dez 66 Leichter Infekt
Jan 67 Grippaler Infekt
März 67 Varizellen
Mai 67 Sei flinker geworden, Treppensteigen fast normal
Juni 69 Will nicht mehr so viel laufen. EKG: o.B.
Rö-Handwurzel: Keine Osteoporose
Dez 69 Leichte Cushing-Facies
April 70 Keine Erkrankung, obwohl Umgebung Grippe, fährt Fahrrad
Juli 70 Röteln und Mumps in Umgebung, nicht erkrankt
Nov 70 Treppensteigen schlechter, Lendenlordose, Schwäche im Schultergürtel
Jan 71 Infekt der oberen Luftwege
März 71 Treppensteigen wieder besser
April 71 Erst Mumps, dann Varizellen, Watschelgang, deutliche Gnomenwaden
Okt 71 Fährt nicht mehr gern Fahrrad, Treppensteigen wieder schlechter
Juni 72 Zustand nicht verschlechtert

Patient XI,1

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Zwei Schwestern und ein Bruder des Vaters als Säugling an "Krämpfen" gestorben. Ein Onkel mütterlicherseits an Knochensarkom verstorben. Drei Brüder des Patienten leiden ebenfalls an progressiver Muskeldystrophie.

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 3250 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 18. Mon.
Kinderkrankheiten: Varizellen, Masern, Pertussis, Bronchitis, Gelbsucht

Mit 4 Jahren ausgeprägte Lendenlordose, fiel häufig hin
Mit 8 Jahren bettlägerig, Tenotomie der Achillessehnen bds., danach nicht mehr allein gelaufen
Mit 12 Jahren Übergreifen des Muskelschwundes auf den Schultergürtel. Pat. ist völlig auf fremde Hilfe angewiesen, kann im Sitzen noch allein essen
Zwischen 14. und 18. Lebensjahr mehrere schwere Infekte der oberen Luftwege und Pneumonie (Kliniksaufenthalte)
Mit 17 Jahren etwa 8 Wochen lang anabole Steroide: 0,1 mg/kg KG
Mit 18 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 4 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

17 3/4 Jahre alter Patient — Größe (im Liegen): 134 cm
Gewicht: 32,2 kg

1. Statische Funktionen: Patient kann geringgradig Arme und Beine bewegen, kann sich nicht allein aufrichten, nach Aufsetzen kann er sich in der aufrechten Lage halten

2. Knochen und Gelenke: Schwere Kyphoskoliose der WS mit starker Deformierung des Thorax. Erhebliche Bewegungseinschränkung in Hüft-, Knie- und Fußgelenken, kontrakter Spitz-Hohlfuß bds. Starke Bewegungseinschränkung in Schulter-, Ellbogen- und Handgelenken

3. Muskulatur: An oberen und unteren Extremitäten stark atrophisch und hypoton. An Waden leichte Pseudohypertrophie

4. ZNS: PSR und BSR bds. nicht auslösbar. ASR bds. schwach auslösbar

5. Pathologica: Herz: Deutliches Systolicum li. parasternal 3. - 4. ICR p.m.; leiser an der Herzspitze

EKG: Deutliche Senkung der ST in Abl. II und III, Aufsplitterung von R in Abl. III (Myocardschaden)

CPK = max 24 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g
Krankengymnastik täglich
Gabe von Prednisolon 2 mg/kg KG/die 7 Tage
1,5 mg/kg KG/die 21 Tage
1 mg/kg KG/die 40 Tage
Antibioticaschutz

Bei Entlassung 1 mg/kg KG an 4 Tagen in der Woche

A m b u l a n t
Krankengymnastik

regelmäßig	April 64 bis Juni 64
unregelmäßig	Juni 64 bis März 65
keine	März 65 bis Juli 65
regelmäßig	August 65 bis Okt 65
keine	Okt 65 bis März 66
regelmäßig	April 66 bis Juli 66
keine	Juli 66 bis Okt 66
täglich	Okt 66 bis Dez 66
keine	Dez 66 bis März 67

Cortison-Gaben:

intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon	Mai 64 bis März 66
keine Medikamente	April 66 bis Juni 66
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Juni 66 bis März 67

CPK-Werte (in mU/ml):
1964: April 24, Juni 10, Dez0,0
1965: Nov 30
1966: Juli 20, Dez 10
1967: März 10

Kuraufenthalte: 1966 5 Wochen

Erneute Kliniksaufnahme: Im Alter von 20 Jahren (März 1967)

Exitus letalis nach 7 Tagen: Respiratorische Insuffizienz, Herzdilatation bzw. Rechtsherzinsuffizienz

Patient XI,2

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Siehe Patient XI,1

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 3500 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 24 Mon.
Kinderkrankheiten: Varizellen, Masern, Pertussis

Bis zum 12. Lebensjahr habe der Patient frei laufen können, dann schlagartige Verschlechterung, konnte nicht mehr gehen
Mit 9 Jahren Gelbsucht
Mit 13 Jahren 8 Wochen Behandlung mit Anabolica (0,1 mg/kg KG)
Mit 14 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 12 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

14 1/2 Jahre alter Patient Größe (im Liegen): 147 cm
Gewicht: 43,8 kg

1. Statische Funktionen: Kann nicht allein stehen, aber sitzen, dazu aufrichten nur mit Mühe über die Seite möglich
2. Knochen und Gelenke: Starke Bewegungseinschränkung in Knie- und Hüftgelenken
3. Muskulatur: An oberen und unteren Extremitäten stark atrophisch und hypoton. Pseudohypertrophie der Waden

4. ZNS: ASR bds. auslösbar, übrige Arm- und Beinreflexe nicht auslösbar

5. Pathologica: Herz: Systolicum am Erb'schen Punkt und 2. - 4. ICR li. parasternal

CPK = 34,5 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g :
Krankengymnastik täglich
Gabe von Prednisolon 2 mg/kg KG/die 29 Tage Antibiotica-
1 mg/kg KG/die 27 Tage schutz

Bei Entlassung 1 mg/kg KG Prednisolon an 4 Tagen in der Woche

A m b u l a n t :
Krankengymnastik

regelmäßig	April 64 bis Juni 64
unregelmäßig	Juni 64 bis März 65
keine	März 65 bis Juli 65
regelmäßig	August 65 bis Okt 65
keine	Okt 65 bis März 66
regelmäßig	April 66 bis Juli 66
keine	Juli 66 bis Okt 66
regelmäßig täglich	Okt 66 bis Dez 66
keine	Dez 66 bis Mai 67
regelmäßig und Schwimmen	Mai 67 bis Dez 68
keine, 2x/Wo Schwimmen	Dez 68 bis Mai 69
regelmäßig und Schwimmen	Mai 69 bis Juli 72

Cortison-Gaben:

intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon	April 64 bis Sept 64
keine Medikamente	Sept 64
intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon	Okt 64 bis Dez 64
	Dez 64 bis März 66
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	März 66 bis April 66
keine Medikamente	April 66
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Mai 66 bis Okt 66
keine Medikamente	Okt 66 bis Dez 66
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Dez 66 bis Feb 67
keine Medikamente	Feb 67
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	März 67 bis Mai 67
keine Medikamente	Mai 67 bis Jan 68
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Jan 68 bis Okt 68
keine Medikamente	Okt 68 bis Dez 68

alternierend 0,75 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Dez 68 bis April 69
keine Medikamente	April 69
alternierend 0,75 mg/kg KG Urbason	April 69 bis Juli 69
keine Medikamente	Juli 69 bis April 70
alternierend 1,0 mg/kg KG Urbason	April 70 bis Okt 70
keine Medikamente (nach Vorschrift)	seit Okt 70

CPK-Werte (in mU/ml):
1964: Jan 35, Feb 18, 15, 12; März 10, 6; Juli 5; Sept 0,0,
Okt 50, Nov 10
1965: Feb 2, Mai 5, Juli 8, Sept 1
1966: März 20, Mai 70, Juni 35, Sept 8, Dez 66
1967: März 19, Okt 15
1968: Jan 50, Juni 27, Okt 111, Dez 152
1969: April 50, Juli 0,0, Okt 24, Dez 10
1970: April 64, Juni 11, Okt 18
1971: März 74, Juli 7, Okt 11
1972: März 82, Juli 46

Kuraufenthalte:	1966	5 Wochen
	1967	7 Wochen
	1968	2 Wochen
	1969	4 Wochen
	1972	5 Wochen

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Juni 64	Akne vulgaris
Sept 64	Infekt der oberen Luftwege
Nov 64	Rhinitis
April 65	Infekt der oberen Luftwege
Sept 65	Rhinitis
März 66	Allergie unbekannter Ursache
April 66	Pyelonephritis li.
März 67	Abnahme der Muskelkraft der Arme
Juni 67	Commotio cerebri (Unfall)
März 68	Rhinitis
Mai 68	Cushing-Facies
Feb 69	Starker Infekt der oberen Luftwege
Juli 69	EKG: o.B.
Dez 69	Infekt der oberen Luftwege, Cushing-Gesicht
Jan 70	Infekt der oberen Luftwege
April 70	Kein sicherer Anhalt für Osteoporose
Okt 70	WS-Schmerzen
Juli 71	Schluckbeschwerden
Okt 71	Tonsillitis, Otitis, Nierenkoliken mit Steinabgang
Dez 71	Tonsillitis
Juli 72	Leichter Infekt der oberen Luftwege

Patient XI,3

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Siehe Patient XI,1

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft normal. Geburt: Zwillingsgeburt.
Geburtsgewicht 2250 g. Neugeborenenzeit unauffällig.
Erstes Laufen: 18 Mon.
Kinderkrankheiten: Varizellen, Masern, Pertussis,
mit 6 Jahren Gelbsucht (Kliniksaufenthalt)

Verzögerte motorische Entwicklung, immer Beschwerden beim Treppensteigen, fiel häufig hin
Mit 9 Jahren allmähliche Verschlechterung der Muskelfunktion, kann noch so eben Treppensteigen (zieht sich mit Armen am Geländer hoch)
Mit 12 Jahren 8 Wochen Behandlung mit Anabolica 0,1 mg/kg KG/Woche
Mit 12 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 2 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

12 Jahre alter Patient Größe: 142 cm Gewicht: 33,25 kg

1. Statische Funktionen:	Läuft allein, vom Liegen zum Sitzen Aufrichten in typischer Weise
2. Knochen und Gelenke:	Gelenke frei beweglich
3. Muskulatur:	An Oberarmen und Oberschenkeln schwach ausgebildet, Pseudohypertrophie der Waden, grobe Kraft der oberen Extremitäten nicht vermindert, grobe Kraft der unteren Extremitäten vermindert
4. ZNS:	PSR bds. nicht auslösbar ASR bds. schwach auslösbar Armreflexe schwach auslösbar
5. Pathologica:	EKG: Myocardschädigung. Re. Hoden im Leistenkanal tastbar, CPK = 160 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g :
Krankengymnastik täglich
Gabe von Prednisolon 2 mg/kg KG/die 29 Tage Antibiotica-
1 mg/kg KG/die 29 Tage schutz

Bei Entlassung 1 mg/kg KG an 4 Tagen in der Woche

Muskelbiopsie: Entnommener Muskel: Musc. biceps fem. li.
Histologischer Befund: Atrophie und vereinzelte Hypertrophie der Muskelfasern. Geringfügige Vermehrung der Sarkolemmkerne und mäßige Bindegewebsvermehrung.

A m b u l a n t
Krankengymnastik wie Patient XI,2

Cortison-Gaben:

intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon	März 64 bis April 64
keine Medikamente	April 64 bis Feb 65
intermittierend 2 mg/kg KG Prednisolon	Feb 65 bis Nov 65
intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon	Nov 65 bis März 66
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	März 66 bis Okt 66
keine Medikamente	Okt 66 bis Dez 66
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Dez 66 bis Feb 67
keine Medikamente	Feb 67
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	März 67 bis Mai 67
keine Medikamente	Juni 67 bis März 68
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	März 68 bis Juni 68
keine Medikamente	Juni 68 bis Jan 69
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Jan 69 bis Juli 69
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	April 70 bis Okt 70
keine Medikamente	Okt 70 bis März 71
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	März 71 bis März 72
keine Medikamente	ab März 72

CPK-Werte (in mU/ml):
1964: Jan 160, 259, Feb 25, März 35 (8 x kontrolliert), April 50, Juli 120, Sept 40, Nov 90
1965: Feb 67, April 26, Dez 6
1966: März 91, Mai 229, August 40, Okt 86, Dez 258
1967: März 79, Okt 33
1968: März 88, Juni 55, Okt 155, Dez 144
1969: April 57, Juli 27, Okt 109, Dez 84
1970: April 136, Juni 16, Okt 37
1971: März 51, Juli 10, Okt 11
1972: März 65, Juli 86

Ab Ende Sept 64 bis Mitte Dez 64 0,1 mg/kg KG/die Dianabol
Erneute Kliniksaufnahme 1968

Kuraufenthalte:	1966	5 Wochen
	1967	7 Wochen
	1968	2 Wochen
	1969	4 Wochen
	1972	5 Wochen

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Mai 64	Leichte Rhinitis
Sept 64	Infekt der oberen Luftwege
Feb 65	Rhinitis
April 65	Rhinitis
Nov 65	Infekt der oberen Luftwege
März 67	Akne vulgaris
Juni 68	Cushing-Facies
Feb 69	Starker Infekt der oberen Luftwege, EKG: Normal
Dez 69	Leichter Infekt der oberen Luftwege
Jan 70	Leichter Infekt der oberen Luftwege, Rö: Keine Osteoporose
Okt 70	Aufstehen vom Stuhl schwieriger geworden
Okt 71	Oberarmfraktur links
Juli 72	Leichter Infekt, Fußpilze

Patient XI,4

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Siehe Patient XI,1

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft normal. Geburt: Manuelle Extraktion, cyanotisch, war schwächer als der Zwillingsbruder. Geburtsgewicht 1750 g. Neugeborenenzeit: War nach der Geburt noch 3 Wochen in der Klinik, beim Trinken manchmal cyanotische Zustände. Erstes Laufen: 18 Mon.
Kinderkrankheiten: Varizellen, Masern, Pertussis.
Mit 6 Jahren Gelbsucht

Insgesamt schwerer betroffen als der Zwillingsbruder, Treppensteigen nur mit größter MUhe möglich
Mit 12 Jahren Behandlung mit Anabolica 8 Wochen 0,1 mg/kg KG
Mit 12 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 6 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

12 Jahre alter Patient Größe: 147,5 cm Gewicht: 32,4 kg

1. Statische Funktionen: Läuft allein, typischer Watschelgang, Lendenlordose, Aufrichten zum Sitzen nur mit größter MUhe an sich selbst hochziehend

2. Knochen und Gelenke: Gelenke frei beweglich

3. Muskulatur: Des Schulter- und BeckengUrtels atrophisch und hypoton, grobe Kraft vermindert, Pseudohypertrophie der Waden

4. ZNS: PSR re = li, Kontraktion des M. quadriceps fühl- und sichtbar, keine Bewegung des Unterschenkels. ASR bds. auslösbar. Armreflexe schwach auslösbar

5. Pathologica: CPK = 124 mU/ml
EKG: Zeichen fUr Myocardschaden

Klinische B e h a n d l u n g :
Krankengymnastik täglich
Gabe von Prednisolon 2 mg/kg KG/die 29 Tage Antibiotica-
1 mg/kg KG/die 29 Tage schutz

Bei Entlassung 1 mg/kg KG an 4 Tagen in der Woche

Muskelbiopsie (1964): Entnommener Muskel: Musc. glut. max. li.
Histologischer Befund: Das entnommene Gewebsstück besteht Überwiegend nur noch aus Bindegewebe. Dazwischen einzelne Muskelfasern unterschiedlichen Kalibers.

A m b u l a n t
Krankengymnastik
Siehe Patient XI,2

Cortison-Gaben:
intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon März 64 bis April 64
keine Medikamente April 64 bis Feb 65

intermittierend 2 mg/kg KG Prednisolon	Feb 65 bis Aug 65
intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon	Aug 65 bis März 66
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	März 66 bis Okt 66
keine Medikamente	Okt 66 bis Mai 67

Nach Vorschrift 1/2 Jahr keine Medikation,
1/2 Jahr intermittierend Medikation:

keine Medikamente	Mai 67 bis Jan 68
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Jan 68 bis Juli 68
keine Medikamente	Juli 68 bis Jan 69
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Jan 69 bis Juli 69
keine Medikamente	Juli 69 bis April 70
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	April 70 bis Okt 70
keine Medikamente	Okt 70 bis Okt 71
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Okt 71 bis Juli 72

Ab Ende Sept 64 bis Mitte Dez 64 0,1 mg/kg KG/die Dianabol
(s. auch Pat. XI,3)

CPK-Werte (in mU/ml):
1964: Jan 125, 110, Feb 30, 25, März 20, 30, April 20, 50,
Juni 60, August 86, Sept 65, Nov 100
1965: Jan 50, Mai 25, Okt 45, Dez 39
1966: März 150, Mai 175, August 20, Okt 59, Dez 312
1967: März 63, Okt 26
1968: Jan 37, Juni 86, Okt 81, Dez 160
1969: April 68, Juli 10, Okt 83, Dez 26
1970: April 40, Juni 20, Okt 36
1971: März 13, Juli 15, Okt 16
1972: März 32, Juli 64

Kuraufenthalte:	1966	5 Wochen
	1967	7 Wochen
	1968	2 Wochen
	1969	4 Wochen
	1972	5 Wochen

Erneute Kliniksaufnahme 1968: Muskelbiopsie:
Entnommener Muskel: li. Triceps surae
Histologischer Befund: Typische Muskeldystrophie. Das Verhältnis
Muskelgewebe:Bindegewebe wie 1:2.

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

März 64	Parotitis epidemica
Sept 64	Infekt der oberen Luftwege
Okt 64	Leichte Commotio cerebri
Jan 65	Rhinitis
April 65	Infekt der oberen Luftwege
Juni 65	Starke Lendenlordose
Aug 65	Rhinitis, Akne vulgaris
Dez 65	Läuft nicht mehr allein

Mai 66	Infekt der oberen Luftwege
Mai 67	Nasenfurunkel
Sept 67	Nagelbettentzündung
März 68	Akne vulgaris, Cushing-Facies
Okt 68	Haarausfall
Feb 69	Starker Infekt der oberen Luftwege
Juni 69	EKG: Myocardschaden
Dez 69	Infekt der oberen Luftwege
April 70	Infekt der oberen Luftwege
	Rö: Keine sichere Osteoporose
Juli 71	"Herzstolpern", unregelmäßiger Puls
Okt 71	Fuß verstaucht, Sodbrennen
März 72	Sodbrennen
Juli 72	Infekt der oberen Luftwege

Patient XII

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Ein älterer Bruder und eine ältere Schwester gesund. Ein Cousin ebenfalls an Muskeldystrophie erkrankt (gemeinsame Großmutter mütterlicherseits)

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft normal. Geburt: Nabelschnurumschlingung.
Geburtsgewicht 4500 g. Neugeborenenzeit unauffällig.
Erstes Laufen: 16 Mon.
Kinderkrankheiten: Pneumonie mit 3 Jahren

Mit 6 Mon. bereits Schwierigkeiten beim Stehen, Schwäche in den Beinen
Mit 3 Jahren ambulante Behandlung in auswärtigem Krankenhaus mit Massagen, kein Erfolg
Mit 4 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 3 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

4 Jahre alter Patient Größe: 108 cm Gewicht: 18,7 kg

1. Statische Funktionen: Lendenlordose, unsicherer Watschelgang, Treppensteigen noch möglich
2. Knochen und Gelenke: Gelenke frei beweglich
3. Muskulatur: Pseudohypertrophie der Waden
4. ZNS: Physiologischer Reflexstatus
5. Pathologica: Herz: 1. Ton unscharf
   CPK = 34 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g :

Krankengymnastik und Massage	täglich	
Gabe von Prednisolon	2 mg/kg KG/die	31 Tage
	0,5 mg/kg KG/die	11 Tage

Bei Entlassung 0,5 mg/kg KG/die

Muskelbiopsie: Entnommener Muskel: re. Quadr. fem.
Histologischer Befund: Neben vereinzelten hypertrophen Fasern überwiegen weitgehend atrophische Fasern. Zwischen den Muskelbündeln liegen breite Bindegewebssepten. Auf den Längsschnitten Vermehrung der Sarkolemmkerne und in den Muskelfasern Binnenkerne. Die Querstreifung ist weitgehend verlorengegangen.

Ambulant wurden vom 10.7.63 bis zum 24.9.63 0,5 mg/kg KG/die Prednisolon gegeben.

Erneute Kliniksaufnahme im Sept 63 wegen Anstiegs der CPK im Serum von 6 mU/ml auf 36 mU/ml.

Klinische B e h a n d l u n g :

Krankengymnastik	keine	
Gabe von Prednisolon	0,5 mg/kg KG/die	30 Tage
	2 mg/kg KG/die	24 Tage
	1 mg/kg KG/die	17 Tage

Bei Entlassung 1 mg/kg KG Prednisolon an 4 Tagen in der Woche.

A m b u l a n t

Krankengymnastik	
regelmäßig	April 64 bis Juli 67
keine	August 67
regelmäßig	Sept 67 bis Juni 68
keine	Juli 68
regelmäßig	Aug 68 bis Juni 69
keine	Juli 69
regelmäßig	Aug 69 bis Juli 72

Cortison-Gaben:
intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon Dez 63 bis März 64
intermittierend 0,75 mg /kg KG 6-Methyl-prednisolon März 64 bis Juli 64
intermittierend 0,5 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon Juli 64 bis Okt 64
intermittierend 0,75 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon Okt 64 bis Nov 64
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon Dez 64 bis Okt 68
alternierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon Okt 68 bis Juli 72

CPK-Werte (in mU/ml):
1963: Mai 34, 152, Juli 30, 70, August 10, 3, Sept 36, Okt 20, Dez 10
1964: März 20, Juni 40, August 60, Nov 80
1965: Jan 20, April 214, Juli 50, Nov 35
1966: April 140, Juni 100, August 14, Okt 230
1967: März 136, Sept 55
1968: März 82, Juli 207, Okt 144
1969: Feb 140, April 57, Okt 36
1970: April 50, Juni 52, Okt 25
1971: März 24, Juli 0,0, Okt 25
1972: März 94, Juli 419

Kuraufenthalte: Keine

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:
Jan 64 Rhinitis
März 64 Pneumonie
April 64 Adenotomie
Dez 64 Infekt der oberen Luftwege
Juli 67 Leichte Wadenschmerzen. EKG: o.B.
Jan 69 Leichte Schwäche in den Schultern
Mai 69 EKG: Normal. Rö-Handwurzel: Keine Osteoporose
Okt 69 Leichte Cushing-Facies
April 70 Umgebung Grippe, Patient gesund
Okt 70 Leichter Infekt der oberen Luftwege
Dez 71 Masern
Juli 72 Fuß verstaucht, Bluterguß

Patient XIII

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Vater gesund. Mutter: Struma, Allergikerin, leicht depressiv.
Ein älterer Bruder gesund.

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 4000 g.
Neugeborenenzeit unauffällig. Erstes Laufen: 18 Mon.
Kinderkrankheiten: Varizellen, Masern

Patient sei immer watschelnd gelaufen
Mit 8 Jahren Verschlechterung des Laufens und Schwierigkeiten beim Treppensteigen, zieht sich am Geländer hoch
Mit 9 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 9 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

9 Jahre alter Patient Größe: 139 cm Gewicht: 32,9 kg

1. Statische Funktionen:	Läuft frei, unsicher, watschelnd, Lendenlordose, Treppensteigen nur mühsam, Aufrichten aus dem Liegen in typischer Weise
2. Knochen und Gelenke:	Frei beweglich
3. Muskulatur:	Deutliche Atrophie im Bereich der Oberschenkel, Waden schmal, grobe Kraft vermindert
4. ZNS:	Armeigenreflexe nicht auslösbar, PSR und ASR nicht auslösbar
5. Pathologica:	CPK = 58,9 mU/ml

A m b u l a n t

Krankengymnastik	
regelmäßig	August 65 bis Juli 69
keine, 2 x Schwimmen/Wo	seit August 70

Cortison-Gaben:
intermittierend 2 mg/kg KG Prednisolon Juni 65 bis März 66
intermittierend 1,5 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon März 66 bis Mai 66

auf Wunsch der Eltern:
intermittierend 1,5 mg/kg KG Prednisolon Mai 66 bis August 66
intermittierend 2 mg/kg KG Prednisolon August 66 bis Okt 66

seit Oktober 66 auf Wunsch der Eltern keine Cortison-Gaben mehr

CPK-Werte: (in mU/ml)
1965: Mai 50, Juni 50, August 74, Sept 50, Dez 45
1966: März 81, Juni 20, Dez 55
1967: März 64
1968: Mai 98
1971: Jan 62

Auswärtige Kliniksaufenthalte oder Behandlungen:

Mai 1965	krankengymnastische Behandlung
seit Okt 66	Behandlung mit Movellan, zunächst 1 1/2 Tabl., dann 3 x 1 Tabl. tgl.; 3 x 1 Tabl. Ephynal (Vit E) à 10 mg
August 67	Hochfrequenzbestrahlungen und UKW, zusätzlich Behandlung mit Laevadosin und Vit E
August 68	erneute Hochfrequenzbestrahlungen und UKW, weiter Laevadosin- und Vit E - Gaben
1969 u. 1970	je 2 Laevadosin-Behandlungen
Jan 71	unbeweglich geworden, weiter mit Laevadosin behandelt, keine Erkrankungen

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Nov 65	Rhinitis
Dez 65	Laufen schlechter
April 66	rasche Verschlechterung, Infekt der oberen Luftwege
Mai 66	Treppensteigen kaum möglich
Juni 66	seit Umsetzen auf Prednisolon fühlt sich der Patient besser, Allergie gegen Erdbeeren und Apfelsinen
Aug 66	allmähliche Verschlechterung
Sept 66	hingefallen, 1 Woche Bettruhe, kann nicht mehr laufen, stehen nur mühsam
März 67	EKG: Normal
Okt 67	läuft und steht nicht mehr allein, leichte Spitzfuß-stellung
März 68	Kontraktur der Kniegelenke, Spitzfuß bds., Aufrichten in typischer Weise

Kliniksaufnahme März 68: Muskelbiopsie:
Entnommener Muskel: Musc. triceps surae li.
Histologischer Befund: Das Präparat bietet das deutliche Bild einer Muskeldystrophie, dabei ist das Muskelgewebe weitgehend durch Binde- und Fettgewebe ersetzt, so daß nur noch ca. 1/4 Muskelfasern vorhanden sind.

Patient XIV

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Zwei ältere Schwestern gesund.

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 2900 g.
Neugeborenenzeit unauffällig, schlecht getrunken.
Erstes Laufen: 1 Jahr
Kinderkrankheiten: Masern, Pertussis

Bis zum 5. Lebensjahr normale geistige und körperliche Entwicklung (gut Treppensteigen, gut laufen, sich gut aufrichten)
Mit 5 Jahren Beschwerden beim Treppensteigen, Aufstützen auf die Knie
Mit 7 Jahren Lendenlordose, Watschelgang, Beginn der geistigen Retardierung
Mit 8 Jahren Treppensteigen unmöglich, ausgeprägte Lendenlordose, Spaziergänge nicht möglich
Mit 9 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 8 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

8 10/12 Jahre alter Patient Größe: 125,5 cm Gewicht: 23,5 kg

1. Statische Funktionen: Lendenlordose, Watschelgang, kann sich nicht allein aufrichten, klettert in typischer Weise an sich hoch

2. Knochen und Gelenke:	Bewegungseinschränkung in beiden HÜft- und Sprunggelenken, Spitzfuß bds., Hammerzehen
3. Muskulatur:	Mäßig entwickelt, grobe Kraft leicht vermindert, Pseudohypertrophie der Waden
4. ZNS:	PSR nicht auslösbar bds., ASR gut auslösbar bds., Übrige Reflexe schwach auslösbar
5. Pathologica:	Herz: Deutliches Systolicum mit p.m. Über Erb'schem Punkt. CPK = 124 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g :
Krankengymnastik täglich
Gabe von Prednisolon 2 mg/kg KG/die 42 Tage Antibiotica-
1 mg/kg KG/die 45 Tage schutz
Bei Entlassung Gabe von 1 mg/kg KG an 4 Tagen in der Woche

A m b u l a n t
Krankengymnastik
regelmäßig August 64 bis Feb 65
keine ab Feb 65

Cortison-Gaben:
intermittierend 1 mg/kg KG Prednisolon August 64 bis Okt 64
intermittierend 2 mg/kg KG Prednisolon Okt 64 bis Dez 64

Gabe von Anabolica:
0,2 mg/kg KG i.m. im Dez 64
0,1 mg/kg KG i.m. im Jan 65

CPK-Werte: (in mU/ml)
1964: Jan 100, 175; Feb 75, 50, 40; März 20,5 (9 x kontrolliert),
August 64, Nov 30, Dez 193
1965: Feb 100

Kuraufenthalte: Keine

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:
Sept 64 Schmerzen im rechten Bein, versagt manchmal beim Laufen
Okt 64 Rhinitis, anschließend akute Verschlechterung der Muskelkraft in den Beinen

Nov 64 Patient kann nicht mehr laufen
Jan 65 Infekt der oberen Luftwege
Feb 65 Achillessehnen-Z-Plastik bds.
Dez 67 Kniescheibe li. gebrochen
Mai 68 (schriftl. Mitteilung des Vaters) Muskelschwund sei jetzt gleichermaßen auf den Schultergürtel übergegangen, Schwierigkeiten beim Essen.
Seit Sept 67 Unterbringung im Bathildesheim e.V. in Arolsen

Patient XV

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Ein jüngerer Bruder gesund.
Ein Bruder der Mutter an Muskelschwund mit 17 Jahren gestorben

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft normal. Geburt: Blasse Asphyxie.
Geburtsgewicht 4500 g. Neugeborenenzeit: Leichter Ikterus
Erstes Laufen: 18 Mon.
Kinderkrankheiten: Masern, häufig Angina (Tonsillektomie mit 7 Jahren)

Patient sei immer steifbeinig und unsicher gelaufen, Treppensteigen sehr mühsam
Mit 8 Jahren Lendenlordose, Aufrichten aus dem Liegen, indem er in typischer Weise auf den Bauch rollt und an sich selbst hochkrabbelt
Mit 9 Jahren erstmals Vorstellung des Patienten in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 9 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

9 Jahre alter Patient Größe: 137 cm Gewicht: 32,7 kg

1. Statische Funktionen: Läuft frei, Lendenlordose, Watschelgang, Aufrichten aus Hocke nicht allein möglich, zieht sich an Gegenstand hoch, aus dem Liegen in typischer Weise

2. Knochen und Gelenke: Frei beweglich

3. Muskulatur: Leicht vermindert an Oberschenkeln, Pseudohypertrophie der Waden

4. ZNS: PSR re. und li. kaum auslösbar, ASR li. lebhafter als re., Klonus auslösbar, Armreflexe bds. nicht auslösbar

5. Pathologica: Herz: Leises Systolicum über der Herzspitze CPK = 480 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g :
Krankengymnastik täglich
Gabe von 6-Methyl-prednisolon 2 mg/kg KG/die 28 Tage
1,5 mg/kg KG/die 7 Tage
1 mg/kg KG/die 13 Tage
anschließend intermittierend

Muskelbiopsie: Entnommener Muskel: Glutaeus max.
Histologischer Befund: Nach dem histologischen Befund handelt es sich einwandfrei um eine progressive Muskeldystrophie mit Kaliberschwankungen der Einzelfasern, Abrundung, Verlust der Querstreifung und Vermehrung der Sarkolemmkerne. Vereinzelt sind Binnenkerne zu finden.
Der Ersatz der untergegangenen Muskeln hat durch Bindegewebe stattgefunden. Im excidierten Präparat handelt es sich dabei durchweg um ein zellarmes, faseriges Gewebe; es ist fast kein Fettgewebe anzutreffen. Wenn das Verhältnis von Muskelgewebe:Bindegewebe wie früher wieder geschätzt werden soll, so beträgt es etwa 1/3 : 2/3.

A m b u l a n t
Krankengymnastik
regelmäßig Sept 67 bis Juli 72
1 x/Wo Schwimmen seit März 69

Cortison-Gaben:
täglich 0,25 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon Aug 67 bis Dez 67
keine Medikamente Jan 68

Nach Entlassung aus der Klinik:
intermittierend 1 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon Mai 68 bis Juli 68

intermittierend 0,5 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Juli 68 bis Dez 68
intermittierend 0,25 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	Dez 68 bis März 69
intermittierend 0,5 mg/kg KG 6-Methyl-prednisolon	März 69 bis Juli 69
intermittierend 0,25 mg/kg KG Urbason	Juli 69 bis Dez 69
intermittierend 0,25 mg/kg KG Urbason	Dez 69 bis April 70
intermittierend 0,5 mg/kg KG Urbason	April 70 bis Juli 70
keine Medikamente	Juli 70 bis Nov 70
intermittierend 0,25 mg/kg KG Urbason	Nov 70 bis Okt 71
intermittierend 0,125 mg/kg KG Urbason	Okt 71 bis Juli 72

CPK-Werte (in mU/ml):
1967: Okt 480
1968: Jan 545, Feb 85, 50, 34; März 21, Juni 23, Okt 132
1969: März 86, Juni 50, Sept 59, Dez 15
1970: April 58, Juli 51, Nov 41
1971: März 41, Juni 63, Okt 20
1972: März 98, Mai 202

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Juli 68	Laufen verbessert
Jan 69	Röteln
Juni 69	Sei kräftiger geworden. EKG: o.B. Rö-Handwurzel: Keine Osteoporose
Juli 69	Grippe
April 70	Leichter Infekt, Cushing-Facies
März 71	Rhinitis
Juni 71	Adipositas, Cushing-Facies, Laufen mühsam, steht allein vom Stuhl auf
Okt 71	Atembeschwerden beim Treppensteigen, fährt Fahrrad

Patient XVI

F a m i l i e n a n a m n e s e :
Eltern beide gesund. Ein jüngerer Bruder gesund.

E i g e n e A n a m n e s e :
Schwangerschaft normal. Geburtsgewicht 2750 g.
Geburt: Steißlage. Neugeborenenzeit unauffällig, "trinkfaul".
Erstes Laufen: 18 Mon.
Kinderkrankheiten: Häufig Angina

Mit 2 Jahren immer noch sehr unsicheres Laufen, breitspurig watschelnder Gang, Lendenlordose
Mit 4 Jahren erstmals Vorstellung in der Universitäts-Kinderklinik Marburg
D i a g n o s e DMP Typ Duchenne im Alter von 3 Jahren gestellt

K l i n i s c h e r Aufnahmebefund:

3 9/12 Jahre alter Patient Größe: 96 cm Gewicht: 14,6 kg

1. Statische Funktionen: Lendenlordose, Watschelgang, Aufrichten in typischer Weise
2. Knochen und Gelenke: Keine pathologischen Veränderungen
3. Muskulatur: Grobe Kraft der Beinmuskeln vermindert, Pseudohypertrophie der Waden
4. ZNS: PSR und ASR lebhaft auslösbar, TSR und BSR träge auslösbar
5. Pathologica: Herz: Systolische "Unreinheit", Hyperplasie der Rachenmandeln, Zahnkaries, CPK = 107 mU/ml

Klinische B e h a n d l u n g :
Krankengymnastik täglich
Gabe von Prednisolon 2 mg/kg KG/die 33 Tage
1,5 mg/kg KG/die 3 Tage
1 mg/kg KG/die 8 Tage
Antibiotica-schutz
Bei Entlassung 0,75 mg/kg KG/die

A m b u l a n t
Krankengymnastik
keine Juli 65 bis Juli 68
regelmäßig Juli 68 bis April 69
unregelmäßig April 69 bis Okt 71

Cortison-Gaben:
täglich 0,75 mg/kg KG Prednisolon Juli 65 bis August 65
intermittierend 2 mg/kg KG Prednisolon August 65 bis Feb 66
Seitdem auf Wunsch der Mutter keine weiteren Cortison-Gaben

CPK-Werte (in mU/ml):
1965: Jan 100, 200; März 50, Juni 100, Dez 200
1966: Jan 400, März 500, Juni 846, Dez 540
1967: Keine Kontrollen
1968: Juli 220
1969: März 100, Okt 140
1970: April 71
1971: Okt 15

Wesentliche Ereignisse und Erkrankungen:

Okt 65	morgens nüchtern Magenschmerzen
Nov 65	Rhinitis
Feb 66	ausgeprägte Akne vulgaris, Vollmondgesicht, deshalb auf Wunsch der Mutter kein Cortison mehr
Feb 67	Infekt der oberen Luftwege
Aug 67	Treppensteigen nicht mehr möglich
Aug 68	Infekt der oberen Luftwege
Okt 68	Achillessehnen-Z-Plastik bds.
März 69	EKG: Verdacht auf Myocardschaden Rö-Handwurzel: Leichte Osteoporose
Okt 69	Läuft nicht mehr, Schreiben fällt schwer
Nov 69	Pertussis
1970	schwerer Infekt, fährt im Rollstuhl, kann sich kaum noch helfen
Mai 71	Behandlung mit homöopathischen Mitteln, subjektive Besserung, nasale Sprache

Literatur:

1. Aebi, U., Richterich, R., Stillhardt, H., Colombo, J.P., Rossi, E.:
Helv. paed. acta 16, 543 - 564 (1961):
Serumenzyme der Muskeldystrophie im Kindesalter.

2. Afifi, A.K. a.o.:
The John Hopkins Med. J. Vol. 123, 58 (1968):
Steroid Myopathy.

3. Archibald, K.C.; Vignos, P.J.:
Arch. phys. Med. 40, 150 (1959):
A study of contractures in muscular Dystrophy.

4. Bajusz, E., Jasmin, G.:
Rev. canad. biol. 21, 409 (1962):
Studies on the activity and distribution of oxidative and hydrolytical enzymes in the skeletal and cardial muscle of dystrophic mice.

5. Barthelmai, W.:
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. Innere Medizin, 71. Kongress 1965:
Über den Einfluß von Corticoidgaben auf die Creatinphosphokinase bei progressiver Muskelbiopsie.

6. Beard, H.H., Wofford, G.:
Exp. Med. Surg. 14, 169 (1956):
The effect of administration of synthetic $B_{15}H_8$ upon creatine formation in the rat.

7. Becker, P.E.:
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953:
Dystrophia musculorum progressiva.

8. Becker, P.E., Kiener, F.:
Arch. Psychiat. Nervenkr. 193, 427 (1955):
Eine neue x-chromosomale Muskeldystrophie.

9. Becker, P.E.:
Arch. Klaus-Stift. Vererbung.-Forsch. 33, 32 (1958):
Zur Genetik der Muskeldystrophien.

10a. Becker, P.E.:
Schweiz. Gesellschaft f. Pädiatrie, Internisten-Kongress, Wiesbaden 1965:
Genetik der Myopathien.

10b. Becker, P.E.:
Myopathien, v. R. Beckmann, Georg Thieme Verlag 1965:
Neues zur Genetik der Myopathien.

11. Beckmann, R., van Osten, V.:
Dtsch. Med. Wschr. 91, 108 - 116 (1966):
Therapeutische Möglichkeiten bei progressiver Muskeldystrophie.

12. Beckmann, R.:
Monatsschr. f. Kinderheilk. (Springer-Verlag) 116, 535 - 539 (1968):
Über den derzeitigen Stand d. Erfahrungen u. Vorstellungen zur Therapie d. progressiven Muskeldystrophien.

13. Beckmann, R., Freund-Mölbert, E.R.G., Ketelsen, U.P.:
Path. europ., vol 5 nr. 1, 80 - 96 (1970):
Lokale Skelettmuskelschädigung beim Kinde nach Injektion von fluorhaltigem Corticoid.

14. Beckmann, R.:
Dtsch. Med. Wschr. 97, 213 (1972):
Anabole Steroidhormone und progressive Muskeldystrophie.

15. Bing, R.:
Handbuch d. Inneren Medizin, hrsg. von Bergmann u. Staehelin, Bd. IV, Berlin: Springer-Verlag 1926:
Kongenitale, heredofamiliäre und neuromuskuläre Erkrankungen.

16. Bleuler, M.:
M. Praxis 50, 249 (1961):
Iatrogene Geistesstörungen.

17. Blietz, R.J.:
Z. Orthop. 100, 211 (1965):
Über die Behandlung der progressiven Muskeldystrophien mit Glukose-Insulin-Infusionen.

18. Bock, H.E.:
Arch. klin. u. exper. Dermatol. 213, 193 (1961):
Nebenwirkungen der Therapie mit Nebennierenrinden-Hormonen.

19. Bonetti, E., Toschi, N., Levi, M.:
Sperimentale 104, 315 (1954):
Le Frazioni del Fosforo Acido - solubile nelle Distrofia muscolare progressiva.

20. Bourne, G.H., Golarz, M.N.:
J. Histochem. Cytochem. 11, 286 (1963):
Histochemical evidence for a possible primary biochemical lesion in muscular dystrophy.

21. Coirault, R., Herschberg, A.D.:
In Myopathien, hrsg. von R. Beckmann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965:
Therapeutic assays in myopathy.

22. Collazo, J.A., Barbudo, J., Torres, J.:
Dtsch. Med. Wschr. 62, 51 (1936):
Der Chemismus des Muskels bei Dystrophia musculorum progressiva.

23. D'Agostino, A.N. et al.:
Neurology 16, 257 (1966):
Cortisone myopathy in rabbits.

24. Daniels, L., Williams, M., Worthingham, C.:
Muskelfunktionsprüfung. Stuttgart 1962, Fischer-Verlag.

25. Debré, R., Marie, J., Nachmansohn, D.:
C. R. hebdomadaires des séances de l'Academie des sciences 202, 520 (1936):
Etude chimique du muscle prélevé par biopsie dans la myopathie.

26. Dowben, R.M.:
In Myopathien, hrsg. von R. Beckmann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965:
Anabole Steroide bei Myopathien.

27. Dreyfus, J.C., Schapira, G., Schapira, F., Dêmos, J.:
Clin. chim. acta 1, 434 (1956):
Activitées enzymatiques du muscle humain.

28. Dreyfus, J.C., Schapira, G.:
Kli. Wschr. 40, 373 (1962):
Biochemie der progressiven Muskeldystrophie.

29. Dubowitz, V., Newman, D.L.:
Nature (Lond.) 214, 840 (1967):
Change in enzyme pattern after cross-innervation of fast on slow skeleted muscle.

30. Duchenne de Boulogne, G.:
Arch. gén. Med. 11, 5, 179, 305, 421, 552 (1868):
Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myosclérosique.

31. Ebashi, S., Toyokura, Y., Momoi, H., Sugita, H.:
J. Biochem. (Tokyo) 46, 103 (159):
High creatine phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy patients.

32. Ellis, J.T.:
Amer. J. Path. 32, 993 (1956):
Necrosis and regeneration of skeletal muscles in cortisone-treated rabbits.

33. Erbslöh, F., Klärner, P.:
Kli. Wschr. 31, 1059 (1953):
Vergleichende Untersuchungen bei chronischer Myopathie.

34. Faludi, G. et al.:
Acta endocrinologica 45, 68 (1964):
Effect of Steroids on Muscle.

35. Farley, T.M., Scholler, J., Folkers, K.:
Biochem. biophys. Res. Commun. 24, 299 (1966):
Response of genetically dystrophic mice to therapy with hexahydrocoenzyme Q_4.

36. Farley, T.M., Scholler, J., Folkers, K.:
In Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders. Edit. by A.T. Milhorat. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, Int. Congr. Ser. 147, 378 (1967):
Research on coenzyme Q and muscular dystrophy.

37. Fink, K.:
Feder. proc. 20, 303 a (1961):
Biochemical studies of skeletal muscle in mice with hereditary dystrophy.

38. Fowler, W.M., Pearson, C.M.:
New Engl. J. Med. 272, 875 (1965):
Ineffective treatment of muscular dystrophy with an anabolic steroid.

39. Geiger, R.S., Garvin, J.S.:
J. Neuropath. exp. Neurol. 16, 532 (1957):
Pattern of regeneration of muscle from progressive muscular dystrophy patients cultivated in vitro as compared to normal human skeletal muscle.

40. Gioja e Coste, Ref.:
Schmidts Jb. Ges. Med. 24, 176 (1839):

41. Guest, K.E.:
In Myopathien, hrsg. von R. Beckmann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965:
Treatment of Muscular Dystrophy with Nucleosides and Nucleotides Mixture.

42. Hagström, J.W.C., Roseman, D.M., Ellis, J.T.:
Arch. Neurology (Chic.) 5, 60 (1961):
Debilitating Muscular Weakness and Steroid Therapy.

43. Hantschmann, N., Matzelt, D., Mertens, H.G., Nowakowski, H.:
Dtsch. Med. Wschr. 87, 2626 (1962):
Zur Behandlung von Muskelkrankheiten mit anabolen Steroiden. II. Mitteilung.

44. Hegglin, Robert:
Thieme Verlag Stuttgart 1969:
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.

45. Hess, J.W.:
J. labor. clin. med. 66, 452 (1965):
Phosphorylase activity and glycogen, glucose-6-phosphate and lactic acid content of human skeletal muscle in various myopathies.

46. Heyck, H., Laudahn, G., Lüders, C.-J.:
Kli. Wschr. 41, 500 (1963):
Fermentaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien. II. Mitteilung.

47. Heyck, H., Laudahn, G., Lüders, C.J., Müller-Stephann, H., Schmidt-Peter, P.:
Acta paedat. (Uppsala) 54, 205 (1965):
Anabolic steroids and digitoxin in the treatment of progressive muscular dystrophy.

48. Heyck, H.:
Dtsch. Med. Wschr. 91, 2183 - 2184 (1966):
Anabole Therapie bei progressiver Muskeldystrophie.

49. Heyck, H., Laudahn, G., Carsten, P.M.:
Kli Wschr. 44, 695 (1966):
Enzymaktivitätsbestimmungen b. Dystriophia muscul. progressiva.
4. Mitteilung.

50. Heyck, H., Lüders, C.-J.:
Kli. Wschr. 44, 813 (1966):
Beitrag zur Dystriophia muscul. progressiva. V. Mitteilung.

51. Heyck, H., Laudahn, G.:
Springer-Verlag, Auflage 1969:
Die progressiv-dystrophischen Myopathien.

52. Hoberman, M.:
Am. J. Phys. Med. 34, 109 (1955): Physical medicine and rehabilitation
its value and limitations in progressive muscular dystrophy.

53. Hughes, B.P.:
Curr. Med. Drugs 6, 3 (1966):
Phospholipids. A biochemical approach to the problem of muscle
disease.

54. Kaiser, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis.
5. Aufl., Thieme Verlag 1968.

55. Kaiser, H., Hochheuser, W.:
Münch. Wschr. 114, 269 (1972):
Nil nocere! Korticoid-Myopathie.

56. Körner, W.F.:
In Myopathien, hrsg. von R. Beckmann, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1965:
Kritische Betrachtungen zur Therapie der Myopathien mit
Vitamin E.

57. Landouzy, L., Déjérine, J.:
C. R. Acad. Sci. (Paris) 98, 53 (1884):
De la myopathie atrophique progressive (myopathie héréditaire)
débutant dans l'enfance, par la face, sans altération du système
nerveux.

58. Laudahn, G., Heyck, H.:
Kli. Wschr. 41, 493 (1963):
Fermentaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien. I. Mitteilung.

59. Littarru, G.P., Jones, D., Scholler, J., Folkers, K.:
Biochem. Biophys. Res. Commun. Vol. 41, 1306 (1970):
Deficiency of Coenzyme Q_9 in mice having hereditary muscular dystrophy.

60. Lochner, A., Brink, A.J.:
Clin. sci. 33, 409 (1967):
Oxidative phosphorylation and glykolysis in the hereditary muscular dystrophy of the syrian hamster.

61. Mathies, H.:
Med. Klinik 66, 1345 (1966):
Medikamentöse Therapie der chronischen Polyarthritis.

62. Mertens, H.G.:
In Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie, Hrsg. Erich Kuhn, Springer-Verlag 1966:
Gespräche über die Therapie der progressiven Muskeldystrophie.

63. Milhorat, A.T.:
In Myopathien, hrsg. R. Beckmann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965:
Der heutige Stand von Erforschung und Behandlung der Muskeldystrophie.

64. Milhorat, A.T., Goldstone, L., Kibrick, A.:
In Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders. Edit. by A.T. Milhorat, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, Int. Congr. Ser. 147, 392 (1967):
Observations on effect of chromanol of hexahydrocoenzyme Q_4 in muscular dystrophy.

65. Milhorat, A.T.:
Med. Ann. D.C. 23, 15 (1954):
Therapy in muscular dystrophy.

66. Morscher, E.:
In Myopathien, hrsg. von R. Beckmann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965:
Orthopädische Maßnahmen bei Muskeldystrophie und anderen Myopathien.

67. Müller-Stephann, H., Schmidt-Peter, P.:
In "Die progressiv-dystrophischen Myopathien", Hrsg. Heyck, H. und Laudahn, G., Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1969:
Orthopädie und physikalische Behandlung der progressiven neuro-muskulären Erkrankungen.

68. Mumenthaler, M.:
In Myopathien, Hrsg. R. Beckmann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965:
Histologische Diagnostik der Myopathien.

69. Niebrój-Dobosz, J.:
J. neurol. neurosurg. psychiat. 28, 19 (1965):
Disturbances of the conbustion processes in muscular disorders.

70. Oliver, I.T.:
Biochem. J. 61, 116 (1955):
A Spectrophotometric Method for Determination of CPKa.MK.

71. Perkoff, G.T.:
New Engl. J. Med. 270, 263 (1964):
Studies of human myoglobin in several diseases of muscle.

72. Pirelli, A.:
Soc. ital. Biol. Sper. 40, 935 (1964):
Particolari caratteristiche metaboliche del plasma di sogetti affecti da distrofia muscolare progressiva.

73. Pöch, H., Becker, P.E.:
Nervenarzt 26, 528 (1955):
Eine Muskeldystrophie auf einem altägyptischen Relief.

74. Reinhold, J.G., Kingsley, G.R.:
J. clin. investigation 17, 377 (1938):
The chemical composition of volontary muscle in muscle disease.

75. Richterich, R.:
In Myopathien, Hrsg. R. Beckmann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965:
Zur Biochemie der progressiven Muskeldystrophie.

76. Ritter, R.A.:
Arch. of Neurol. 17, 403 (1967):
Effect of cortisone on the structure and strength of skeletal muscle.

77. Ronzoni, E., Wald, St. et al.:
Neurology (Minneapolis) 8, 359 (1958):
Distribution of high energy phosphate in normal and dystrophic muscle.

78. Roos, W.:
Med. Welt, 2167 (1965):
Psychosen bei Cortisonbehandlung.

79. Rotthauwe, H.-W., Zurukzoglu-Sklavounon, S., Hammann, H.:
Klin. Wschr. 39, 1269 (1961):
Untersuchungen zur Methodik der Aktivitätsbestimmung der CPK.

80. Rotthauwe, H.-W., Cerqueiro, M.:
Klin. Wschr. 41, 876 (1963):
Die Haltbarkeit der Serum-Kreatin-Phosphokinase.

81. Rotthauwe, H.-W., Kowalevski, S.:
Klin. Wschr. 45, 387-389 (1967):
Aktivierung und Alterung der Serum-Kreatinphosphokinase.

82. Rulffs, W.:
Münch. Med. Wschr. 111, 587-589 (1969):
Physikalische Therapie bei Myopathien.

83. Ryan, W.L., Carver, M.J.:
Proceedings of the Society for Exp. Biol. and Med. 114, 816 (1963):
Immediate and prolonged Effects of Hydrocortisone on the Free Amino Acids of Rats Skeletal Muscle.

84. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden, S. 266, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968

85. Sarre, H., Kluthe, R.:
In Handbuch der Inneren Medizin, Bd. VIII/2, 5. Aufl., Berlin-Heidelberg-New York 1968:
Nephrotisches Syndrom einschließlich renal bedingter Oedeme.

86. Schapira, G., Dreyfus, J.C. et al.:
Am. J. Phys. Med. 34, 313 (1955):
Glycogenolytic enzymes in human progressive muscular dystrophy.

87. Schapira, G., Dreyfus, J.C.:
In Muscular Dystrophy in Man and Animals, edit. by G.H. Bourne and M.N. Golarz, New York: Hafner 1963, p. 47:
Biochemistry of progressive muscular dystrophy.

88. Scholler, J., Jones, D., Littarru, G.P., Folkers, K.:
Biochem. Biophys. Res. Commun. Vol. 41, 1298 (1970):
Therapy of hereditary mouse muscular Dystrophy with Coenzyme Q_7.

89. Semmola: Ref.: Schmidts Jb. Ges. Med. 24 (1839).

90. Slauck, A.:
Kli. Wschr. 2, 2245 (1928):
Histopathologische Untersuchungen bei neuraler Myopathie.

91. Smith, B.:
Neurology (Minneap.) 14: 857 (1964):
Histological and chemical changes in the muscles of rabbits given the corticosteroid triamcinolone.

92. Stengel-Rutkowski, L.:
Inaugural-Dissertation, Marburg 1969:
Metabolite der Glykolyse und des Citratcyclus sowie energiereiche Phosphate in der Muskulatur bei Kindern mit Dystrophia musculorum progressiva.

93. Sugita, H., Tyler, F.H.:
Trans. Ass. Amer. Phycns. 76, 231 (1963):
Pathogenesis of muscular dystrophy.

94. Swaiman, K.F., Sandler, B.:
J. Pediatrics (St. Louis) 63, 1116 (1963):
The use of S-CPK and other Serum Enzymes in the Diagnosis of progressive Muscular Dystrophy.

95. Tada, K., Hirono, H., Miyazawa, H.:
Tohuku J. exp. med. 79, 135 (1963):
Oxygen consumption and anabolic glycolysis of the muscle from the patients with progressive muscular dystrophy.

96. Tilscher, H., Schenk, S.:
Wiener Med. Wschr. 117, 1000 (1967):
Neue Aspekte in der Behandlung der progressiven Muskeldystrophie.

97. Vignos, P.J., Warner, J.L.:
J. labor. clin. med. 62, 579 (1963):
Glycogen, creatine and high energy phosphate in human muscle disease.

98. Walton, J.N., Natrass, F.J.:
Brain 77, 169 (1954):
On the classification, natural history and treatment of the myopathies.

99. Walton, J.N.:
In Muscular Dystrophy in Man and Animals, edit. by Bourne, G.H. and Golarz, M.N., Copyright S. Karger AG, Basel-New York 1963:
Clinical Aspects of Human Muscular Dystrophy.

100. Wille, Th.:
Med. Welt, 2693,(1967):
Die Behandlung der chronischen Polyarthritis mit Korticoiden während eines Heilverfahrens.

101. Wohlfahrt, S., Wohlfahrt, G.:
Acta scand. Suppl. 63 (1935):
Mikroskopische Untersuchungen progressiver Muskelatrophien unter besonderer Rücksichtnahme auf Rückenmarks- und Muskelbefunde.

102. Wüllner, S.:
Inaugural-Dissertation, Marburg 1969:
Kreatin-Phosphokinase-Aktivität im Serum bei Konduktorinnen der progressiven Muskeldystrophie vom Typ Duchenne.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In MÜnster:

Becher, Bender, Brettschneider, Caspers, Ehrhardt, Eichner, Giese, Hartung, Hillenbrand, Honkamp, Hoppe, HÜther, Isfort, Kaja, Kappler, Knoche, Koch, Lehnartz, Lerche, Mai, Manitz, Micheel, MÜller-Limroth, Otto, Pauleikhoff, Rauen, Rensch, Reploh, Ritzenfeld, Rothschuh, Schratz, SchÜtz, Siedentopf, Sunder-Plaßmann, von Verschuer.

In Marburg:

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Cleve, Dölle, du Mesnil, Exner, Friederich, Ganz, Gedigk, Graul, Hamm, Hermann, Heuser, Hildebrandt, Jacob, KrÜpe, Lehmann-Grube, Linneweh, Löhr, Mann, Martini, Marx, Neubauer, Nocke, Pots, Rodeck, Salfeld, Schiff, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schwaiger, Siegert, Siess, Straub, Strohmeyer, Wendt, WÜrtele.

Lebenslauf

Am 15. Januar 1944 wurde ich als erstes Kind des Ingenieurs Josef Cremer und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Paland, in Raeren/Belgien geboren.

In Aachen besuchte ich von 1950 bis 1954 die Grundschule und anschließend das Neusprachliche Mädchen-Gymnasium St. Leonhard. Dort bestand ich 1963 das Abitur.

Im Mai 1963 begann ich in Münster das Studium der Medizin, wo ich 1964 das Vorphysikum und 1965 das Physikum bestand. In Marburg setzte ich im Sommer 1966 mein Studium fort und schloß es 1968 mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit in Marburg wurde mir im Juli 1971 die ärztliche Approbation erteilt. Seit August 1971 bin ich an der Universitäts-Nervenklinik tätig.